

富山医科薬科大学医学会誌

TOYAMA MEDICAL JOURNAL

第4巻 第1号

平成3年3月

— 目 次 —

シンポジウム 「小児期固形腫瘍治療の最近の進歩」

司会のことば	小西 徹	1
1. 小児期固形腫瘍の診断における腫瘍マーカーの役割		
——マスキングの現状と展望について——		
	山谷 真己, 宮本 正俊	2—5
2. 小児固形腫瘍の画像診断	瀬戸 光	6—9
3. 小児期固形腫瘍における化学療法		
——化学療法の役割と感染対策——	洲崎 健	10—13
4. 小児固形悪性腫瘍治療における外科の役割	山下 芳朗, 増子 洋	14—18
5. 小児期悪性固形腫瘍の治療		
——特に支持療法について——	宮本 正俊	19—22
6. 小児期固形腫瘍の放射線治療の現状と将来展望	亀井 哲也	23—26
特別講演		
小児期造血器腫瘍の完全治癒をめざして		
——小児癌, 白血病研究グループの治療戦略と成績——	藤本 孟男	27—31

最終講義

「私の40年あれこれ」	小西 健一	32—33
-------------	-------	-------

就任講演

「微小循環と走査電顕」	大谷 修	34—38
「リコンビナント水痘ワクチンによるB型肝炎の予防」	白木 公康	39—42

記 事

第27回～29回富山医科薬科大学医学会学術集会(題名)	43
第17回富山医科薬科大学血管懇話会(抄録)	44
第1回富山医科薬科大学国際保健医療セミナー(題名)	44
雑 報 学位授与 課程博士・論文博士(平成2年度)	45—47
富山医科薬科大学医学会会則	48
富山医科薬科大学医学会役員	49
「Toyama Medical Journal」投稿規定	50—51
編集後記	52

シンポジウム

「小児期固形腫瘍治療の最近の進歩」

司 会 の こ と ば

小 西 徹

富山医科薬科大学小児科学教室

小児期に発症する悪性の固形腫瘍としては、神経芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、肝芽腫、悪性リンパ腫等が高頻度である。成人の悪性腫瘍に比較して極めて進行が早い、未熟または幼若な組織を示す、骨髄などへの転移・白血病化が多い、発症年齢がほぼ決まっている、等の特徴がある。これらの特徴を有する為にその診断は迅速でかつ正確さを要求される。また、治療面においても患者が人生のまだ大半を残した小児であることも考慮して強力でかつ完全治癒をめざした治療法が求められる。

近年、診断面においては各種腫瘍マーカーの臨床応用、遺伝子解析や核医学を含めた画像診断のめざましい進歩があり、治療面においては多種類の化学療法剤の開発と超大量療法の確立、小児外科学の進歩などがあり、小児期固形腫瘍の予後は急速に向上してきている。今回のシンポジウムではこれら診断・治療の最近の進歩およびトピックスを小児科的、小児外科的、放射線科的観点から発表していただいた。また、日本小児癌・白血病研究グループの中心である愛知医科大学小児科教授藤本孟男先生をお招きし、貴重なコメント、今後の展望を拝聴することができ有意義な会になったものと確信している。

以下に発表の内容を簡単に述べる。診断面では、1) 小児科より、現在全国的に行われている神経芽細胞腫のマススクリーニングの現状（富山県での集計を含む）とその問題点が提示された。2) 放射線

科より、最近の画像診断技術、核医学診断の実践についての報告があった。特に、神経芽細胞腫に選択的に集積する核種の臨床応用については診断・治療の両面からの効果が期待できる。つぎに、治療面では、1) 小児科より、小児癌研究グループの最近の化学療法と、超大量療法を行うにあたっての感染予防法に関する実際的な報告が行われた。2), 3) 小児外科より、固形腫瘍治療における外科の役割、支持療法と題して、外科手術と化学療法の関係につき実際の症例についての報告があった。4) 放射線科より、悪性リンパ腫も含む照射療法の有効性と実際の症例についての報告があった。いずれの発表も臨床的なことに主眼をおき、発表後の討論でも直接臨床に関係する話題が多く出され、より実践的なシンポジウムであり今後の診療に反映されるものと思われる。

最後に今回のシンポジウムをとおして、小児悪性腫瘍の治療にあたっては、小児科、小児外科、放射線科などを中心とした多くの診療科の連携、チーム医療の必要性をあらためて痛感した。また、特別講演に来ていただいた藤本教授の「小手先の治療戦術ではなく治療戦略をたてる」の言葉に、その研究態度に感動するとともに、小児悪性腫瘍の完全治癒、Total therapy が可能となる時代が近い将来に訪れる期待を抱かせた。

小児期固形腫瘍の診断における腫瘍マーカーの役割 ——マススクリーニングの現状と展望について——

山 谷 眞 己*, 宮 本 正 俊**

富山医科薬科大学小児科学教室*, 富山市民病院小児外科**

はじめに

最近、悪性腫瘍の診断は、CT、MRI 等による画像診断の発達と各種腫瘍マーカーの進歩により以前とは少し異なった様相を呈している。臨床家にとって少量の血液を採取し、それを測定することによって悪性腫瘍を迅速かつ正確に診断する腫瘍マーカーの開発は理想であるが、乳幼児を対象とする小児科医では、生検や画像診断に制限があり、また採血が困難で採血量にも限りがある事から、さらにその願望が強いと思われる。現状の腫瘍マーカーの精度や感度を考えると理想には程遠いと言わざるを得ないが、各種腫瘍マーカー測定のコストや新しいマーカーの開発などにより、一歩でも理想に近づこうとする努力が続けられている。本稿では小児科領域における腫瘍マーカーの現状と、それを応用し、不特定多数の乳幼児を対象とした神経芽細胞腫の早期発見

を目指すマススクリーニングの展望につき検討する。

1. 小児科領域での固形腫瘍及び診断に用いられる腫瘍マーカー

表 1 に当科及び富山市民病院小児外科で経験された小児期固形腫瘍の患者統計を示す。これによれば、神経芽細胞腫が最も多く、続いて悪性リンパ腫、Wilms 腫瘍の順となっている。小児癌研究会による全国統計¹⁾でも著者らの経験とはほぼ同様の統計が示されている。表 2 には小児科領域で用いられる主な腫瘍マーカーを示した²⁾。腫瘍マーカーとして測定される物質には疾患特異性、鋭敏性の両方を持っている事が要求されるが、現状では何れか一方のみの物が多く、また疾患特異性のあるマーカーを持たない腫瘍も多く、少量の血液採取で全ての悪性疾患を診断するには程遠いと考えられる。

表 1 富山医科薬科大学及び富山市民病院での悪性固形腫瘍症例（昭和54年以後）

病 名	富山医科薬科大学	富山市民病院	計(%)
神経芽細胞腫*	8 例	6 例	13(28.9)
Wilms 腫瘍	2	3	5(11.1)
肝芽腫	3	0	3(6.7)
膵芽腫	0	1	1(2.2)
横紋筋肉腫	1	1	2(4.4)
軟骨肉腫	0	1	1(2.2)
悪性リンパ腫	10	2	12(26.7)
甲状腺癌	1	1	2(4.4)
悪性奇形腫	0	4	4(8.9)
網膜芽細胞腫	2	0	2(4.4)
計	27	19	45(100)

※ 神経芽細胞腫は 1 例共通例

2. 早期診断のための腫瘍マーカーの応用

乳幼児を対象とする小児科領域では、患者自身が症状や体の変調を訴えないため、腫瘍患者の受診動機は、入浴中に両親が腫瘍に触れた、圧迫症状により眼球突出、呼吸困難が起こってきた等が主なものであり、病期は当然進行しており、早期発見のための手段の開発が早くから望まれていた。各種腫瘍マーカーの研究が進むうちに、未だ充分ではないまでも不特定多数の乳幼児を対象としてマススクリーニングを実施し潜在患者の発見を誠みたのは当然と思われる。表 3 にマススクリーニングを実施するために必要と思われる条件を列記した。表 2 に示した腫瘍マーカーをこの条件で検討すると、神経芽細胞腫の診断に用いられる尿中 VMA、HVA が

1) 乳幼児期における高い発生頻度, 2) 高い疾患特異性を持つ, 3) 検体が尿であるため採取し易いなどよりマススクリーニングを行うに適した項目であると思われる。富山県では乳幼児を対象として, 昭和52年よりガスリー法による先天代謝異常、昭和55年より血中 TSH の測定による甲状腺機能低下症、引続き平成元年より血中 17- α OHP 測定による先天性副腎過形成のマススクリーニングが実施されているが、何れの測定物質も表3の条件を満たしている。神経芽細胞腫のマススクリーニングは、昭和48年京都府でデ IPP 法³⁾による尿中 VMA の測定が開始され、かなりの潜在患者が発見された事より全国に広がり、富山県では昭和60年よりデ IPP 法により開始され、昭和63年より尿中 VMA, HVA の双方を測定する高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いた方法に変更されている。表4には最近の全国及び富山県での対象乳児数、受診乳児数、患者発見数をそれぞれ示した。これによれば最近5年間だけでも全国で300名以上の潜在患者が発見され、また発見患者の病期はマススクリーニング開始以前の患者では進行した患者が多いのに対し、開始後では早期の患者が多く死亡患者も非常に少ないなど、画期

的な成果を上げていると言っても過言ではない。

3. 現状におけるマススクリーニングの問題点

1) 対象乳児にマススクリーニングを実施する月齢の問題

現在は対象乳児が地方自治体が実施する4ヵ月検診を受診した際に採尿用のキットを渡し、その後6ヵ月齢になった時点で採尿し各施設に送る方式が採られている。この方式で実施した場合、4ヵ月検診を受けなかった乳児には両親より特に申し出ない限り採尿用のキットは渡らず受診できない。多くの地方自治体では受診しなかった乳児の追跡を行う機関は特に設けておらず、表4に示した受診率が最近頭打ちとなっているのはこの点に原因があると思われる。また実施月齢を6ヵ月とした根拠は、本邦及びアメリカで1才以前に発見された症例は病期が早期であり予後良好な症例が多いとする統計に依っている。しかし図1に神経芽細胞腫の年齢別発生数を示したが⁴⁾、これを見ると神経芽細胞腫の診断時年齢分布には1才以前をピークとする群と、3才前後をピークとする群の2群があり、3才前後に発見された症例は6ヵ月時のマススクリーニングで見落とされたのか、或はマススクリーニングの実施の後で発症したのかを検討する必要もあるが、1回だけの実施には問題があると思われる。

2) マススクリーニングで測定する項目の問題

現在は HPLC 法により尿中 VMA 及び HVA を測定しているが、神経芽細胞腫例の約30%では腫瘍

表3 マススクリーニングとして実施出来ることの条件

- 1) 発生頻度が比較的高く、放置すれば健康に重大な影響を及ぼす疾患であること
- 2) 早期発見により治療可能で治療成績の向上が望める疾患であること
- 3) 疾患の好発時期、発症早期の症状が充分把握されていること。
- 4) 適当なスクリーニング方法があり、それが一般に受け入れられていること
- 5) スクリーニングに用いられる検体が容易に得られるものであること
- 6) スクリーニングに掛かる費用の負担者が明らかであり、それが一般に了解されていること
- 7) 継続して実施されること

表2 小児期固形腫瘍の診断に用いられる腫瘍マーカー

1) 疾患特異性の高いもの

腫瘍名	腫瘍マーカー
神経芽細胞腫	VMA, HVA, NSE, 尿中血中カテコールアミン代謝物
Wilms 腫瘍	なし
肝 芽 腫	Con A 吸着性 AFP
横紋筋肉腫	なし
奇形腫群腫瘍	Con A 非吸着性 AFP, LDH-1

2) 鋭敏性の高いもの

腫瘍名	腫瘍マーカー
神経芽細胞腫	LDH, VMA, HVA, NSE, Ferritin
Wilms 腫瘍	LDH
肝 芽 腫	LDH, AFP, HCG
横紋筋肉腫	LDH
奇形腫群腫瘍	LDH, AFP, HCG

小児期固形腫瘍の診断における腫瘍マーカーの役割

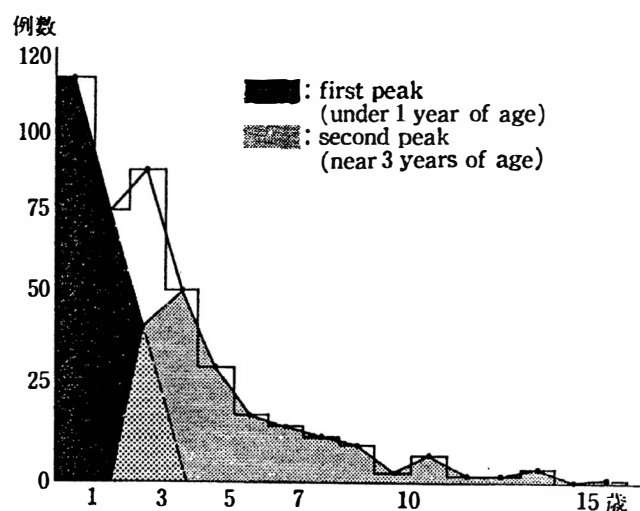


図1 日本における神経芽腫スクリーニング前の診断時年齢分布
(沢田ほか, 1990)

細胞中の tyrosine hydroxylase が欠けており、これらの症例では VMA, HVA の排泄は認められない。従っていかに受診率を高めても約30%の症例は見逃されてしまうと思われる。表5に当科及び富山市民病院で経験した神経芽細胞腫の症例での各種腫瘍マーカーの陽性率を示した。これを見ると尿中 VMA, HVA の異常を示したのはそれぞれ57.1,

53.8%だけであり、疾患特異性のある腫瘍マーカーでの陽性率は NSE が83.3%と最も高率であった。以上よりマススクリーニングでの発見患者を今後増加させるには他の腫瘍マーカーの同時測定も必要と考えられる。

3) マススクリーニングに使用する測定機器の問題

測定には現在 HPLC を使用しているが、HPLC は高価で多数の施設に導入することが困難であるとともに、取り扱いにかなり高度の技術を要し、またカットオフ値が各施設で異なるため全国的な比較検討が出来ないなどの問題がある。これとは別に、一度に多くの検体を測定できないため、全ての検体の処理に時間がかかり、せっかく患者を発見しながら保護者のもとに通知が届くのは検体を送ってから数カ月後の症例も出てきている。測定法の改善も望まれる。

4. マススクリーニングの実績向上のための今後への提案

マススクリーニングの実施時期については、責任

表4 富山県及び全国での神経芽細胞腫マススクリーニングの実施状況

富山県

実施年度	検査セット 配布数(A)	検査件数			受検率 (B/A)	患者数
		1次(B)	2次	3次		
60.1~60.3	1,548件	1,138件	69件	7件	73.5%	0
60.4~61.3	10,602	8,753	725	68	82.3	0
61.4~62.3	11,348	10,060	939	96	88.6	1
62.4~63.3	11,045	9,936	1,311	70	90.0	0
63.4~元.3	10,900	9,750	482	—	89.4	0
計	45,443	39,637	3,526	—	87.2	1

全国

実施年度	出生数(人)	受検者数(人)	受検率(%)	患者数(人)	患者発見率
昭和59年度	1,469,923	124,870	8.5	3	1 / 41,600
昭和60年度	1,420,701	834,536	58.7	59	1 / 14,100
昭和61年度	1,374,597	997,643	72.6	79	1 / 12,600
昭和62年度	1,329,889	1,024,841	77.1	88	1 / 11,600
昭和63年度	1,305,071	1,036,740	79.4	123	1 / 8,400
合計	6,900,181	4,018,630	—	352	1 / 11,400

表 5 富山医科薬科大学及び富山市民病院での神経芽細胞腫患児の腫瘍マーカー異常率

測定項目	VMA	HVA	NSE	LDH	Ferritin	尿中 CATE
異常率	57.1%	53.8%	83.3%	90.9%	33.3%	25.0%

尿中 CATE = 尿中カテコラミン

行政機関の指定, 予算的な問題など多くの問題があるが, 出来ることなら生後 6 カ月時と 3 才時の 2 回実施する必要があると考える。また受診率を高くするためには, 保健所等の責任機関を指定し, 検診を受診せず器具を受け取らなかった乳児や, 器具を受け取ったのに検体を送って来ない乳児を追跡する必要もあると思われる。測定項目については, 採血を必要とする項目ではマススクリーニングとして行うことが困難であること, また簡易で迅速に, かつ信頼できる測定法が確立されていなければならない等今後解決されるべき困難な点が多いが, 出来ることならば NSE など疾患特異性が高く, VMA, HVA よりも陽性率の高い腫瘍マーカーの追加が望まれる。測定法に付いても, EIA 法などを技術導入することで全国同一の基準でしかも早く測定することが望まれる。

今後の展望として最後に, 神経芽細胞腫に限らず全ての小児期悪性疾患の早期発見が可能となる日が来る様に, 今後も努力が必要と考える。

文 献

- 1) 小林 登: 小児悪性新生物全国登録, 小児がん **22**: 100, 1987.
- 2) 土田嘉昭: 腫瘍マーカー, 小児悪性腫瘍 (齊藤純夫編著): 45—51. 診断と治療社, 東京, 1987.
- 3) 沢田 淳, 戸沢睦彦, 東道伸二郎ほか: Functional neural tumor, 特に神経芽細胞腫 (Neuroblastoma) の早期発見のための Mass Screening について, 日小外会誌 **14**: 25—31, 1978.
- 4) 沢田 淳, 川勝秀一, 松村隆文ほか: 神経芽腫のマススクリーニングにおける問題点, 小児科 **31**: 893—901, 1990.

小児固型腫瘍の画像診断

瀬戸 光

富山医科薬科大学放射線医学教室

画像診断法の主流は依然、放射線医学的検査（表 1）であるため、小児の画像診断においては常にその検査による利益と不利益（被曝）を考慮して施行されるべきである。従って、患児を扱う医師、看護婦および技師が専門グループを組み、教育と訓練を十分に受けている必要がある。小児では非協力的な場合が多く、幼児では十分な鎮静や固定が良い画質の画像を得るためには不可欠である。また 3 歳以上の年長児では、検査の目的やその重要性および手順を十分に説明し、患児の協力を得る必要がある¹⁾。

小児の腹部固型腫瘍は臨床的には通常、1) 腹部腫瘍として、その局在が疑われて来院する場合、2) 診察時触診によって疑われる場合、3) 他の目的の画像診断で偶然発見される場合、4) 嘔吐、腹痛などの腹部症状から疑われる場合、5) 検尿や血液検査から潜在性腫瘍が疑われる場合などが考えられる。このように小児の場合は腫瘍が既に大きくなった時点で気付く事が多く、画像診断は腫瘍の局在を確認し、その部位と性質を鑑別し、治療に結びつく情報を得ることである。

表 1 腹部腫瘍の画像診断法

-
- 1) X 線単純撮影法
 - a) 腹部仰臥位：正，側，立位：正
 - b) 胸部立位：正，側
 - 2) 超音波断層撮影法（US）
 - 3) X 線造影撮影法
 - a) 経静脈性尿路造影法
 - b) 経静脈性胆嚢胆管造影法
 - 4) X 線コンピュータ断層撮影法（CT）
 - 5) 核医学画像検査法（NM）
 - 6) 核磁気共鳴画像検査法（MRI）
 - 7) 血管造影法
-

1. 画像診断法

ここでは小児に多い神経芽細胞腫(neuroblastoma)ウィルムス腫瘍(Wilms tumor)および肝芽細胞腫(hepatoblastoma)などの腹部固型腫瘍についての画像診断法を解説する(表 1)。

小児の腹部腫瘍の検索としては超音波検査(US)が第一選択になることが多い。しかし多量の腸管ガスが存在する場合は US だけでは診断が困難な場合も少なくない。石灰化や腸管ガスの状態の全般的な情報を得るには X 線単純撮影法は簡便で優れている。US と X 線コンピュータ断層撮影法(CT)の腫瘍検出能(sensitivity, specificity)はほぼ同じであるが、鑑別診断の精度は CT (95%)の方が US (71%)より高い²⁾。小児では腹部腫瘍は腎由来のものが多く、特に新生児では 55%にもなる³⁾。このため経静脈性尿路造影法は不可欠な検査であったが、CT の導入により、造影 CT を施行する場合は尿路造影法は省略可能になっている。近年、急速に普及してきた核磁気共鳴画像検査法(MRI)は検査時間が長い欠点はあるものの、被曝が無く、さらに造影剤の投与無しに血管系の情報を得ることができ、また矢状断画像も撮影可能であるため、小児科領域で施行されるようになってきている。血管造影法は腫瘍の栄養血管の同定や血管浸潤の評価に術前の最終診断法となっている。CT や MRI 検査で腫瘍が摘出困難と診断された場合は抗癌剤の選択的投与が局所制禦に不可欠であり、診断目的の血管造影時に同時に抗癌剤投与を考える必要がある。

核医学検査(NM)は被曝の観点から、第一選択にならないが、広汎な軟部組織や骨に転移が既にある場合はその局在診断や治療効果の判定に全身シンチグラムが有用であり、その目的に応じた放射性薬剤を選択する必要がある。表 2 に核医療診断および治療に用いられる放射性薬剤と対象疾患をまとめた。

表2 核医学画像診断および治療に用いられる放射性薬剤

放射性核種	物理的半減期	γ 線のエネルギー	β^- 線の有無	対象疾患
Na^{123}I	13.0 h	159 keV	—	分化型甲状腺癌
$\text{Na}^{131}\text{I}^*$	8.1 d	364 keV	+	分化型甲状腺癌
$^{201}\text{TlCl}$	3.0 d	69 keV	—	甲状腺癌
$^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$	6.0 h	141 keV	—	転移性骨腫瘍
$^{153}\text{Sm-EDTMP}^*$	1.9 d	103 keV	+	転移性骨腫瘍
$^{67}\text{Ga-citrate}$	3.3 d	93 keV	—	リンパ腫
$^{131}\text{I-MIBG}^*$	8.1 d	364 keV	+	神経芽細胞腫

* 内部照射療法にも使用される

小児の腹部腫瘍は腹部腫瘤を主訴として来院して診断される事が多く、神経芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、肝芽細胞腫、卵巣腫瘍（嚢腫、奇形腫）、リンパ腫などの腫瘍ばかりでなく、鑑別診断として良性腎疾患（水腎症、嚢胞腎）、肝脾腫、総胆管嚢腫、膀胱拡張や大腸内糞塊などの良性疾患も念頭に置いて診断を進めていく必要がある。

2. 腹 部 腫 瘍

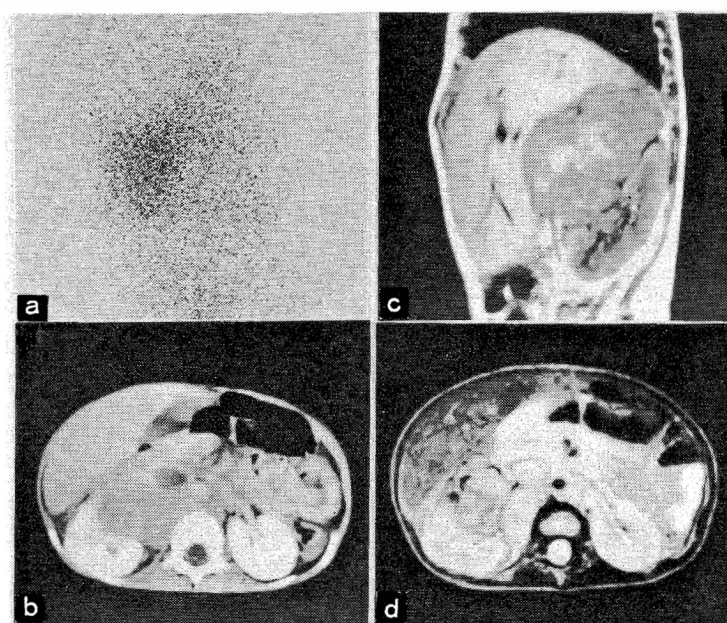


図1 神経芽細胞腫（女児，2歳）

a. 全身シンチグラム($^{131}\text{I-MIBG}$)：右副腎部に巨大な集積増加領域を認める。b. CT：右副腎部原発の巨大な腫瘍が認められる。c. MRI (T_1 強調，矢状断層)：右副腎に巨大な腫瘍が認められ，肝を外側に腎を下方に圧排している。d. MRI (T_2 強調，横断層)：CTと同様に右副腎腫瘍が内側に発育している。

1) 神経芽細胞腫 (neuroblastoma)

小児の固型悪性腫瘍のうちで最も頻度が高く，しかも治療成績が最も悪い腫瘍である。そのほとんどの症例が5歳以下で発見される。VMA マススクリーニングにより早期発見が試みられているが⁴⁾，その評価は未だ定まっていない。

神経芽細胞腫は胎生期の神経節に起源を持つ交感神経節細胞が腫瘍化したものであり，その半数以上が副腎髄質から発生するが，頸部，後縦隔，後腹膜

および骨盤腔の神経節からも発生する。さらに身体各部に広汎に転移するため，全身が画像診断の対象になることが多い。交感神経遮断剤で降圧剤である guanethidine のアナログで構造的に norepinephrine (NE) と類似している MIBG に放射性ヨウ素で標識した $^{131}\text{I-MIBG}$ (meta-iodobenzylguanidine) は副腎髄質では主として chromaffin storage granule に，交感神経末端では NE storage vesicle に集積するため，神経芽細胞腫ばかりでなく，褐色細胞腫や甲状腺髄様癌に集積する。神経芽細胞腫はその発見時点で既に大半が第Ⅳ期症例のことが多く，欧米では $^{131}\text{I-MIBG}$ は転移巣の診断ばかりでなく⁵⁾， ^{131}I の β^- 線を利用して，大量投与による内部照射療法も試みられている⁶⁾。この腫瘍は早期に骨髄転移をしていることが多いため， $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ (メチルジホスホン酸) による骨シンチグラフィも施行されることが多い(図1，2)。また，カテコールアミンの代謝産物である尿中 VMA や HVA，さらに血中 NSE (neuron specific enolase) の測定は腫瘍マーカーとして利

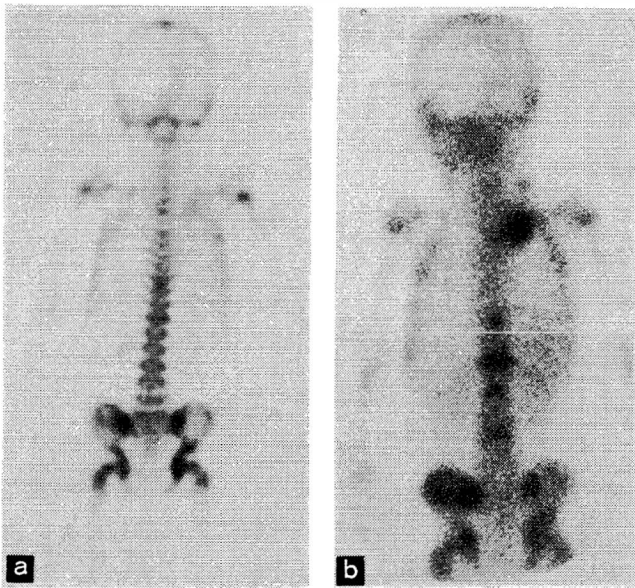


図2 神経芽細胞腫（男児，4歳）

a. 骨シンチグラム（ ^{99m}Tc -MDP）：下部胸椎および左腸骨に集積増加領域を認め、骨転移が疑われる。b. 腫瘍シンチグラム（ ^{67}Ga -citrate）：下部胸椎、腰椎および左腸骨に著明な集積増加領域を認め、骨転移が明瞭である。また右上縦隔後部に腫瘍の再発を認める。

用されるため、治療効果の判定に重要である。

2) ウィルムス腫瘍（Wilms tumor）

後腎組織を発生母地として腎被膜内に発生するため、腎芽腫（nephroblastoma）とも呼ばれている。この腫瘍は正常腎組織の中で周囲を圧迫しながら発育するため、通常、腎被膜内に納っており、周囲臓器への浸潤は起こりにくい。このため手術的に腫瘍切除可能な場合が多い。この腫瘍の他の特徴は両側腎に発生することであり、同時性の方が異時性より多いが、異時性の方が予後が悪い⁷⁾。ウィルムス腫瘍は近年における集学的治療効果が最初にあげられ、また治療成績の向上が最も顕著な小児癌の一つである。

腫瘍は石灰化や脂肪を含んでいることがあり、CTで評価が容易である。腎静脈や下大静脈への浸潤は予後に影響を与える因子であるが、MRIで非侵襲的にある程度まで評価が可能となってきた（図3）。

3) 肝芽細胞腫（hepatoblastoma）

小児の肝原発の悪性腫瘍の中では最も頻度が高い。CTでは肝細胞癌よりも肝実質内の低吸収領域として描出されることが多く、脂肪含有量の多いことが

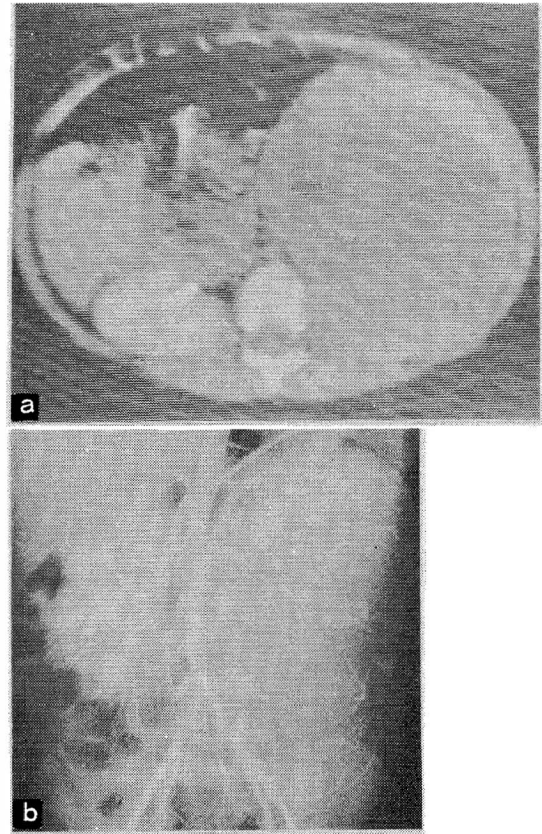


図3 ウィルムス腫瘍（女児，2歳）

a. CT：左腎に巨大な腫瘍を認め、正常腎が前方外側に圧排されている；b. 血管造影：左腎に巨大な血流の乏しい腫瘍を認める。

関連していると考えられる。血中のAFPが高いことが多く、術後の経過観察に腫瘍マーカーとして使用される⁸⁾。 ^{99m}Tc -Sn-colloid（スズコロイド）による肝シンチグラムは肝予備能や肝再生の評価に使用される。

ま と め

小児の腹部腫瘍の診断では、その非侵襲性および簡便性からUSが第一選択の検査になることが多い。特に新生児においては55%が腎由来であるとの報告³⁾もあり、腹部単純撮影法、尿路造影法およびCTを組合せて検査を進める必要がある。小児の腹部腫瘍の画像診断手順を図4に示す⁹⁾。核医学検査（NM）は通常、被曝の観点から患者を選んで慎重に施行されるべきであるが、全身に転移が疑われる場合は骨シンチグラム（ ^{99m}Tc -MDP）や腫瘍シンチグラム（ ^{67}Ga -citrate, $^{201}\text{TlCl}$ ）がその局在診断や治療効果の評価に他の画像診断法に比べて優れている場合も

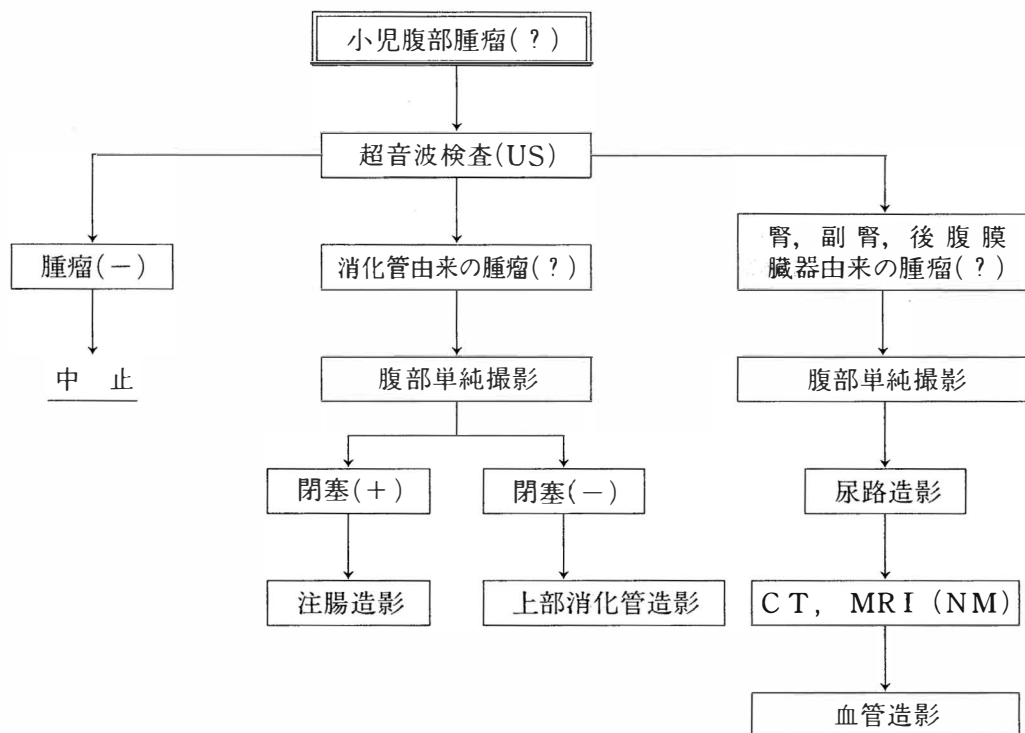


図4 小児腹部腫瘍の画像診断手順

多い。

骨転移からくる疼痛の軽減には患者の生活の質 (quality of life) を維持するためにも1～2回の静脈投与或いは経口投与で済む内部照射療法 (神経芽細胞腫—— ^{131}I -MIBG, 分化型甲状腺癌—— Na^{131}I , 骨肉腫—— ^{153}Sm -EDTMP) も試みる価値がある。

文 献

- 1) 藤岡睦久：患者の取り扱いと固定の方法。小児の画像診断：27—28。医学書院，東京，1986。
- 2) Brasch R. C., Abols I. B., Gooding C. A. et al. : Abdominal disease in children : A comparison of computed tomography and ultrasound. A. J. R. **134**: 153—158, 1980.
- 3) Griscon N. T. : The roentgenology of neonatal abdominal masses. A. J. R. **93** : 447—463, 1965.
- 4) 角田昭夫：1988年神経芽細胞腫委員会報告，小児癌 **25** : 92—94, 1988.
- 5) Kimmig B., Brandeis W. E., Esenhut M. et al. : Scintigraphy of a neuroblastoma with I-131 meta-iodobenzylguanidine. J. Nucl. Med. **25** : 773—775, 1984.
- 6) Fielding S., Lewis I., Flower M. et al. : UKCCSG study of resistant neuroblastoma : Results of the first year. J. Nucl. Med. **30** : 903 (abstract), 1989.
- 7) 大川治夫：ウィルムス腫瘍の治療方針と問題点。基本小児外科学 (日本小児外科学会教育委員会編) : 159—168。金原出版，東京，1985。
- 8) Girdany B. R. : The abdomen and gastrointestinal tract. In : Caffey's Pediatric X-ray Diagnosis. 8th ed. (Silverman F. N. ed.) vol. **2**: 376—378. Year Book, Chicago, 1985.
- 9) 平松慶博：小児腹部診断の実際。外科治療 **55** : 667—679, 1986.

小児期固形腫瘍における化学療法 ——化学療法の役割と感染対策——

洲 崎 健

富山医科薬科大学小児科学教室

はじめに

小児期の固形腫瘍に対する治療法として、手術、放射線療法、化学療法、免疫療法がある。ここでは化学療法について、その役割、及び症例を紹介し、最後に当科で最近行っている感染対策について述べることにする。

化学療法の役割

癌化学療法の役割には、①原発巣及び転移巣の腫瘍細胞を直接破壊する、②腫瘍を縮小させ、外科的摘除や放射線照射を可能にする、③他の薬剤や放射線療法の効果を増強する、④手術や放射線照射後の残存腫瘍細胞を一掃する、という4点がある¹⁾。

化学療法に高い感受性を示す小児期固形腫瘍にはウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、悪性奇形腫、未分化癌、悪性リンパ腫（特に非ホジキンリンパ腫）がある。代表的な小児固形腫瘍である神経芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、非ホジキンリンパ腫では VCR, ADR, CPM にそれぞれ高い感受性があり、更に、神経芽細胞腫では DDP、ウィルムス腫瘍では AMD、非ホジキンリンパ腫では MTX にそれぞれ感受性がある。これら腫瘍について当科の症例を提示する。

症 例

1. 神経芽細胞腫

マススクリーニングが全国的に行われるようになり²⁾³⁾、スクリーニング発見例のフォローアップ（中間値29ヵ月）による生存率は88.5%と高値である⁴⁾。しかし神経芽細胞腫全体でみると、Stage III 以上の例では2年生存率は30%以下である⁵⁾。ここ

では最近経験した Stage VI A の例を呈示する。

患者 (Stage IV A) : 4 歳男児

主訴：右鎖骨上窩リンパ節腫脹、両側鼠径部痛、歩行障害

家族歴・既往歴：特記事項なし

現病歴：1990年5月7日より右鎖骨上窩リンパ節腫脹が出現。5月下旬より両側鼠径部痛、歩行障害が出現したため当科紹介となった。

入院時現症：顔色不良、右側上眼瞼下垂及び眼瞼結膜貧血様、眼球結膜の黄疸なし。胸部聴診上異常

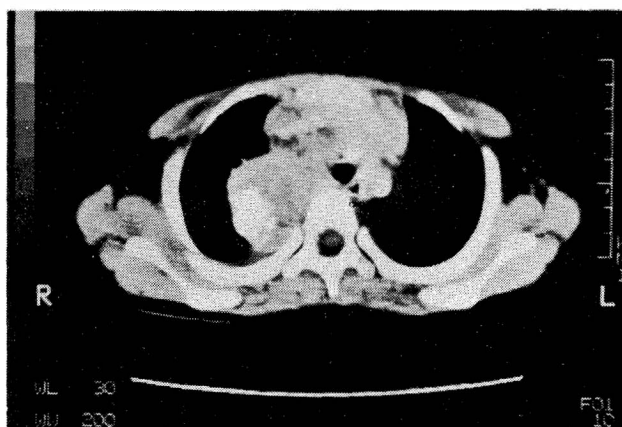


図1 入院時の胸部 CT

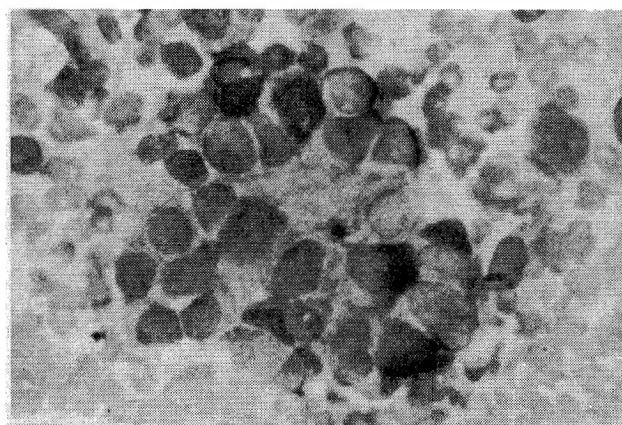


図2 入院時の骨髓像
(May-Giemsa 染色)

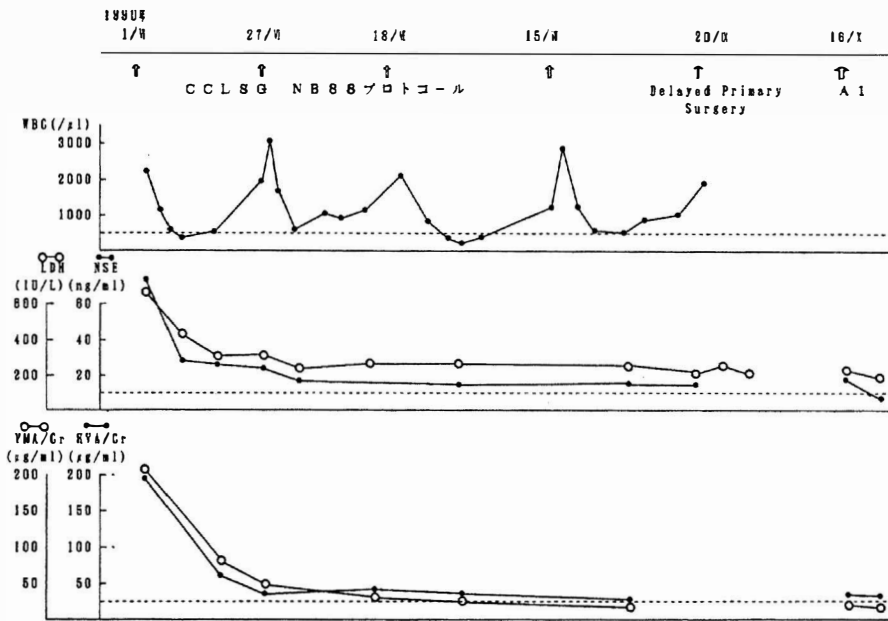


図3 神経芽細胞腫児の治療経過

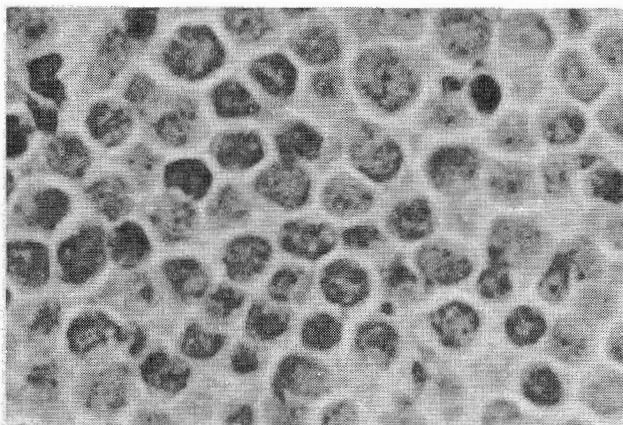


図4 リンパ節生検組織 (HE 染色)

なし。腹部平坦，軟。右季肋下に肝3cm触知するも脾は触知せず。右鎖骨上窩リンパ節3×4cm触知したが圧痛なし。神経学的に異常なし。

受診時の胸部レントゲン写真で鎖骨上窩から上肺野にかけて石灰化を伴う陰影を認め，CTでは上後縦隔に充実性で境界明瞭な石灰化を伴う腫瘍陰影があった(図1)。骨髓穿刺にて腫瘍細胞のロゼット形成が多数認められ(図2)，血清NSE，尿VMA，HVAの高値，⁹⁹Tcによる骨シンチでの異常集積，などより日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会⁶⁾のStage IV Aの神経芽細胞腫と診断した。

小児癌・白血病研究グループ(CCLSG)立案のNB88プロトコル⁷⁾にそって治療を開始した。治療開始と同時に各腫瘍マーカーの値は急激に低下

し(図3)，CCLSG NB88を4回終わった時点で腫瘍の縮小を認めたため，Delayed Primary Surgeryを施行した。腫瘍は一側に局限していたが，所属リンパ節の腫瘍細胞陽性であり，腫瘍マーカーも完全に正常化していないため，A1プロトコル⁵⁾に変更した。現在，腫瘍マーカーの値は正常となっているが，Stage IVの骨髄移植未施行例では2年生存率は10%以下⁵⁾⁸⁾である。一方，近年，自家骨髄移植の成績が向上⁸⁾したこともあり，今後は自家骨髄移植を行う予定である。

2. 非ホジキンリンパ腫 (NHL)

NHLの治療は多剤併用による化学療法が主体をなしている。Stage I～IIでは治癒率は90%以上であるが，Stage III～IVでは再発は2年以内がほとんどである。ここでは初発後2年以上経過し，再発を認めていないStage IVの例を呈示する。

患者(Stage IV)：8歳男児

主訴：発熱，咳嗽，右顎下リンパ節腫脹

家族歴・既往歴：特記事項なし

現病歴：1988年10月24日より38℃台の発熱，咳嗽が出現。10月31日より右顎下リンパ節腫脹が出現。11月6日近医での胸部レントゲン写真上縦隔陰影，胸水を認め当科紹介となった。

入院時現症：顔色不良。眼瞼結膜貧血様でなく，咽頭発赤なし。右顎下リンパ節6×3cm大1個，小豆大数個触知したが圧痛なし。胸部聴診上，右胸部呼吸音減弱。腹部平坦，軟で肝脾触知せず。

入院時の頸部リンパ節生検(図4)よりdiffuse lymphoblastic typeの非ホジキンリンパ腫と診断した。胸水，骨髓穿刺にて腫瘍細胞陽性であった。以上よりMurphyの小児非ホジキンリンパ腫の病期分類⁹⁾にてStage IVと診断した。CCLSG NHL855プロトコル¹⁰⁾にそってCPM，VCR，ADR，Predによる寛解導入療法を開始した(図5)。

血清LDHは治療とともに急激に低下したが，胸部写真，胸部CTにてわずかに陰影が残っていたた

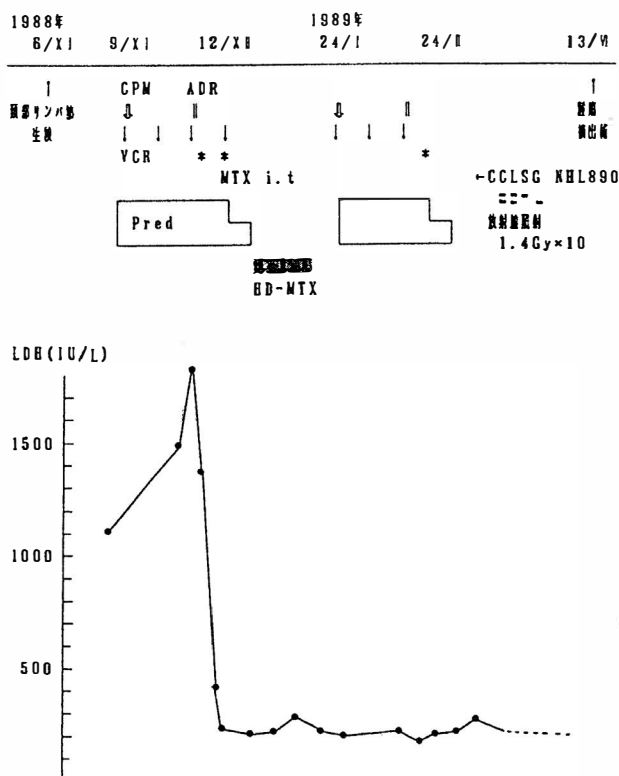


図5 ホジキンリンパ腫児の治療経過

め Salvage 療法を施行した。その後も残存陰影を認めたため CCLSG NHL890 プロトコール¹¹⁾に変更、14Gy の放射線照射も併用した。6月13日に残存腫瘍を摘出したが、すべて壊死化していた。その後の経過は順調である。

感 染 対 策

強力な化学療法によって従来まで予後不良であった例での治療成績は向上してきたが、一方では、それに伴って骨髄抑制も著しく、そのために致死的な感染症をおこす事がたびたびある。

我々は感染防止対策として末梢血白血球数1000以上と未満とに分け、以上では感染症のいない大部屋又は個室に収容し、未満では個室に水平層流式簡易型無菌テント装置（コンパクトクリーンベッド）を設置し、ガウンテクニック、物品の滅菌を行い、食事も極力無菌食にした。治療中は原則として ST 合剤内服を行い、著しい白血球減少が予想される場合にはファンギゾン、バンコマイシン、ポリミキシン等の消化管殺菌剤を内服させた。

コンパクトクリーンベッド使用による感染予防効

表1 各感染予防法による好中球数減少時の発熱状況

感 染 予 防 法	発熱 *1回数/好中球数減少 *2 回数
クリーンベッド (一) 内服 (一)	1 / 1
クリーンベッド + ST 合剤	3 / 7
クリーンベッド + ST 合剤, AMPH-B	0 / 1
クリーンベッド + ST 合剤, AMPH-B VCM, PL	0 / 5

* 1 38℃以上が2日間以上続く

* 2 好中球数500以下が5日間以上続く

果を検討する目的で病室各場所の塵埃個数と落下細菌数を測定した。安静状態での塵埃測定では、枕もとは開始60分後に Class 100に浄化され、その後、100以下となった。ベッド脇は Class 1000 前後、入口・テーブルは 1000~10000 であった。落下細菌テストでは、開始2日目までは各場所で差はなかったが、4日目からは枕もとの細菌数は0となった。

表1は、各感染予防法により好中球減少時の発熱を防ぐことができるかどうかを検討した成績である。例数は少ないが、クリーンベッドに収容し ST 合剤、消化管殺菌剤を併用することにより、以前の当科での成績に比べ、有意に発熱を防止することができた。

おわりに

我々の経験した症例を呈示し、化学療法の有効性と、その限界、及び感染予防法を示した。今後、一層の化学療法剤の開発及び各薬剤の組み合わせの改良と共に、外科及び放射線科領域との協力が望まれる。また、好中球系前駆細胞の増殖・機能亢進作用がある rhG-CSF の感染防御に対する有用性が報告されており¹²⁾¹³⁾、今後益々、臨床応用が期待されている。

文 献

- 1) Sutow W. W., Fernbach D. J. and Vietti T. J. : Clinical Pediatric Oncology, 3rd ed. C. V. Mosby, St. Louis, 1984.
- 2) Sawada T., Nakata T., Takasugi N. et al. : Mass screening for neuroblastoma in infants in Japan. *Lancet* ii : 271—273, 1984.
- 3) 社会福祉法人恩賜財団母子愛育会編集・発行『神経芽細胞腫マスキニング』改訂版。恩賜財団母子愛育会，東京，1989.
- 4) 沢田 淳，川勝秀一，松村隆文ほか：神経芽腫のマスキニングにおける問題点。小児科 **31** : 893—901, 1990.
- 5) 澤口重徳，金子道夫，池田恵一ほか：統一治療プロトコールによる進行神経芽腫の集学的治療法の確立に関する研究。日本癌治療学会誌 **21** : 1801, 1986.
- 6) 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会：小児腫瘍組織分類図譜。第1篇小児肝癌，腎芽腫，神経芽腫群腫瘍。金原出版，東京：67—68, 1975.
- 7) 小児癌・白血病研究グループ（CCLSG）進行性神経芽細胞腫の骨髓移植プロトコール。1988年9月委員会記録（未公表）。
- 8) Hartmann O., Benhamou E., Beaujean F. et al. : Repeated high-dose chemotherapy followed by purged autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy in metastatic neuroblastoma. *J. Clin. Oncol.* **5** : 1205—1211, 1987.
- 9) Murphy S. B. : Prognostic features and obstacles to cure of childhood non-Hodgkin's lymphoma. *Semin. Oncol.* **4** : 265—271, 1977.
- 10) 川井 進：悪性リンパ腫。小児内科臨時増刊号 **20** : 464—466, 1988.
- 11) 小児癌・白血病研究グループ（CCLSG）：小児 Non-Hodgkin リンパ腫（NHL）の治療プロトコール“NHL890” 1989年2月委員会記録（未公表）。
- 12) Duhrsen U., Villeal J. L., Boyd J. et al. : Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic cells in cancer patients. *Blood* **72** : 2074—2081, 1988.
- 13) Teshima H., Ishikawa J., Kitayama H. et al. : Clinical effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in leukemia patients : A phase I / II study. *Exp. Hematol.* **17** : 853—858, 1989.

小児固形悪性腫瘍における外科の役割

山下 芳 朗, 増 子 洋

富山医科薬科大学外科学第 2 教室

はじめに

最近約 6 年間で我々が扱った小児固形悪性腫瘍は、神経芽細胞腫 5 例、小児肝癌 1 例に過ぎない^{1~7)}。そこで各症例を如何に治療したかを反省を交えつつ紹介し、今後、小児固形悪性腫瘍に対して、外科としては如何に係わって行けばよいか、外科の役割は何か、について私見を述べる。

症 例

1. 神経芽細胞腫 (表 1)

年齢、症状、治療、経過ともに多彩であり、1 例 1 例、症例毎に対処していかねばならないことを痛感させられた。初発症状は呼吸困難、腫瘍破裂、マス・スクリーニング、腹部腫瘍、関節痛とそれぞれ異なり、年齢は生後 4 日から、マス・スクリーニング(生後 6 カ月前後)、果ては尿中 VMA, HVA 共に低値の 4 才までに及び、病期も I 期から IV 期まで、治療法も様々であった。

1) 症例 1: 1 才 男児

生後 4 カ月に呼吸困難、チアノーゼで発症した。胸部レ線で右上肺野に腫瘍陰影を認め(図 1)、尿中

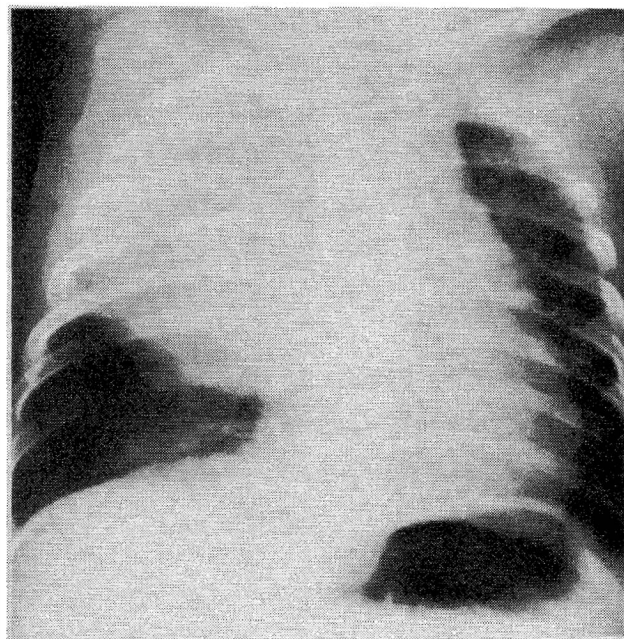


図 1 症例 1 (胸部レ線写真)
右上肺野に巨大な腫瘍陰影を認める。

VMA 150.4 μ g/mg Cr., HVA 150.4 μ g/mg Cr. と高値なことから右上縦隔神経芽細胞腫と診断された。腫瘍が巨大なことから、まず術前照射と化学療法(CCLSG NB プロトコル)が行われた。入院時の腫瘍陰影は著しく縮小したが消失しないため、1 才

時に手術となった。摘出腫瘍は 4.4 \times 3.0 \times 0.9cm と小さかったが、組織学的に腫瘍細胞は残存していた。

術後も化学療法が行われ、ADM によると思われる心不全状態を招いたことから、初発の腫瘍が大きかったのみで、年齢、発生部位、病期を考慮すると、手術の時期と術後の化学療法の量につき若干の反省点があった。

表 1 神経芽細胞腫群症例

症 例	初発症状	年 齢		病 期		術 前		VMA		HVA		予 後
		初発	手術	初診	手術	照射	化療	初 診	術 前	初 診	術 前	
症例 1	呼吸困難	4M	1Y0M	I	I	○	◎	150.4	3.7	150.4	13.6	5Y6M 生
症例 2	腫瘍破裂	3Y6M	4Y5M	III	III*	○	◎		(-)		(-)	1Y3M 死
症例 3	マス	7M	8M	III	III	×	○	58.1	50.7	31.8	34.8	9M 生
症例 4	腹部腫瘍	4D	1M	III	III	×	○	302.1	288.4	257.4		7M 生
症例 5	関節痛	4Y1M	4Y5M	IVA	II	×	◎	226.4	16.1	216.3	22.0	4M 生

(化療◎: CCLSG NB, A₁, A₂ プロトコル。 * : 再発時。)

2) 症例2: 4才5カ月 男児

3才6カ月時, 脾破裂として緊急開腹したが, 術中の細胞診で後腹膜原発神経芽細胞腫からの出血と判断された。出来るかぎり腫瘍を切除し, 術後化学

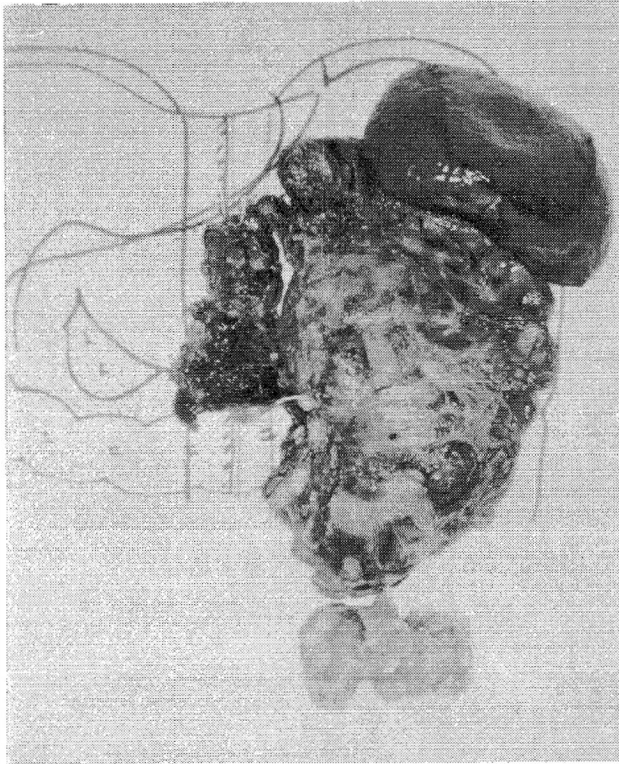


図2 症例2 (摘出臓器)

左横隔膜, 脾, 腎を合併切除し周囲のリンパ節を郭清した。

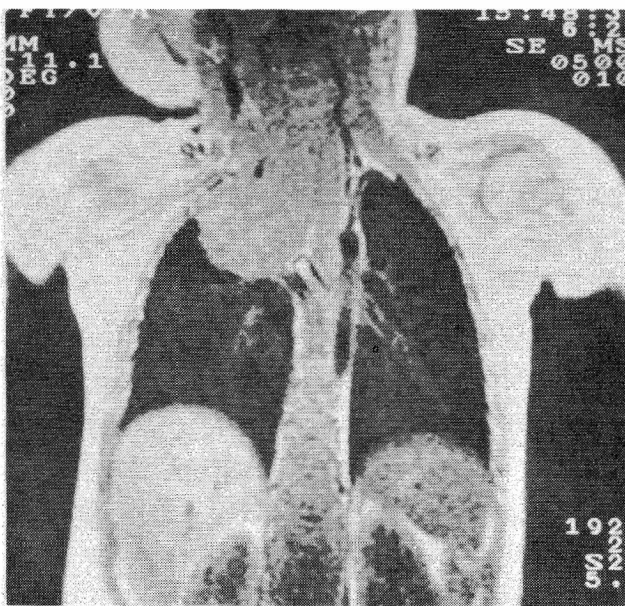


図3 症例3 (MRI)

右上縦隔から頸部に及ぶ腫瘍陰影

療法を行ったが, 左腎周囲リンパ節転移で再発し, 4才5カ月時に2度目の手術を施行した。尿中 VMA, HVA は陰性であった。左横隔膜を合併切除し, 左腎摘出と周囲リンパ節郭清 (図2) に加えて術中照射も行った。しかしその後の治療の甲斐なく約4カ月後に亡くなった。剖検で肝・腎・肺への転移, 下大静脈腫瘍塞栓, 縦隔リンパ節転移が多数認められた。

再手術の時期や, 骨髄移植を考慮したより強力な化学療法が必要であったかも知れない。また再発例の予後不良なことを改めて痛感した。

3) 症例3: 8カ月 男児

マス・スクリーニングで見つかった (尿中 VMA $58.1\mu\text{g}/\text{mg Cr.}$, HVA $31.8\mu\text{g}/\text{mg Cr.}$) 富山県第2例目の症例である。右縦隔から頸部に及び, 正中を越えており, 鎖骨上窩のリンパ節転移も既に存在した (図3)。胸腔内と, 頸部の2経路から到達し, “だるま”型の腫瘍を摘出しリンパ節郭清も行った。また, 鎖骨下動脈を巻き込んでおり結紮切離を余儀無くされた。

マス・スクリーニングといえども, 早期例というわけではない。1才未満例だが, 正中を越えリンパ節転移があったことから術後照射と化学療法を行った。

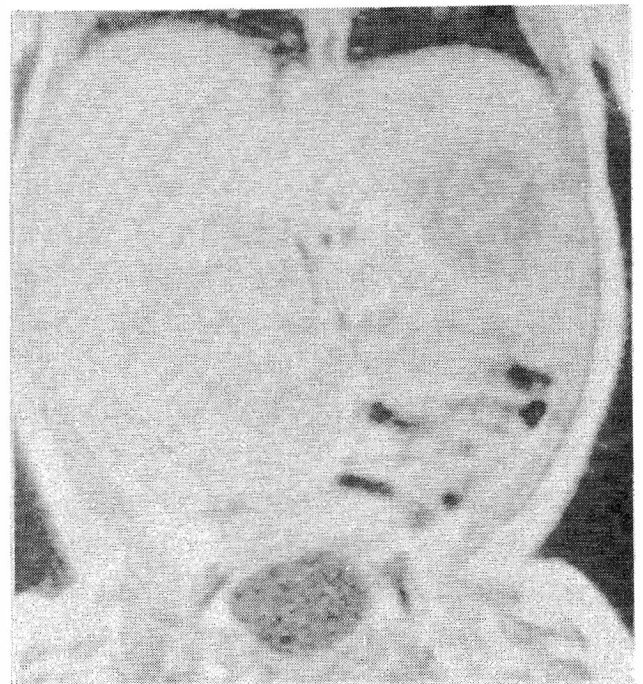


図4 症例4 (MRI)

右腎, 右尿管を圧排し, 正中を越える腫瘍陰影。

4) 症例4：1カ月 女児

生後4日に腹部腫瘍を指摘されたが、手術となった生後1カ月には、既に正中を越えていた(図4)。尿中 VMA 302.1 μ g/mg Cr., HVA 257.4 μ g/mg Cr. と高値を示した。右後腹膜原発で腎、尿管、消化管を著しく圧排していたが、リンパ節郭清を含め完全摘除できた。年齢と、リンパ節転移陰性を考慮し、James 療法10週間と CPM の経口投与3カ月で後療法を終えた。

腫瘍が大きかったことから、化学療法の打ち切りに不安も残り、嚴重追跡中である。

5) 症例5：4才5カ月 男児

4才1カ月時、関節痛と頸部腫瘍という骨、骨髓転移とリンパ節転移症状で発症した。胸部レ線、MRI で右上縦隔から、“だるま”型に頸部に連なっているのが観察された。尿中 VMA 226.4 μ g/mg Cr., HVA 216.3 μ g/mg Cr. と高値であった。骨髓穿刺で腫瘍細胞が消失し、尿中 VMA, HVA が正常値となったため(病期ⅣA→Ⅱ)手術を行った。胸腔内から、頸部、椎骨動脈の周囲までのリンパ節郭清を含め、縦隔および頸部の腫瘍を全切除し骨髓移植を予定したが、術後、尿中 VMA, HVA 値がやや高値を示したため延期となり化学療法(A₁ プロトコール)を継続中である。

delayed primary operation の時期が早かったか、術式に問題があったか、鎖骨を切離し術中照射をすべきであったか、などに問題が残った。

2. 小児肝癌

症例：12才 女児

食欲不振で発症し、腹部腫瘍と AFP が 148,600 ng/ml と高値であることから肝癌と診断された。両葉を占拠しており肝静脈根部に腫瘍がおよぶため切除不能と判断し、肝生検と動脈カニューレションを行った(図5)。ADM + Lipiodol emulsion の投与と transarterial embolization (TAE) を施行し、著しい腫瘍の縮小を認めた。また最高 305,000ng/ml であった AFP 値が 25,100ng/ml と減少した。しかし血管の走行異常から全ての腫瘍に対して動注療法を行うことができず、10カ月後に腫瘍死した。

剖検時、肝内、肺転移、下大静脈内腫瘍塞栓はあったものの、動注と TAE が施行された部位はほとんど壊死に陥っていた(図6)。

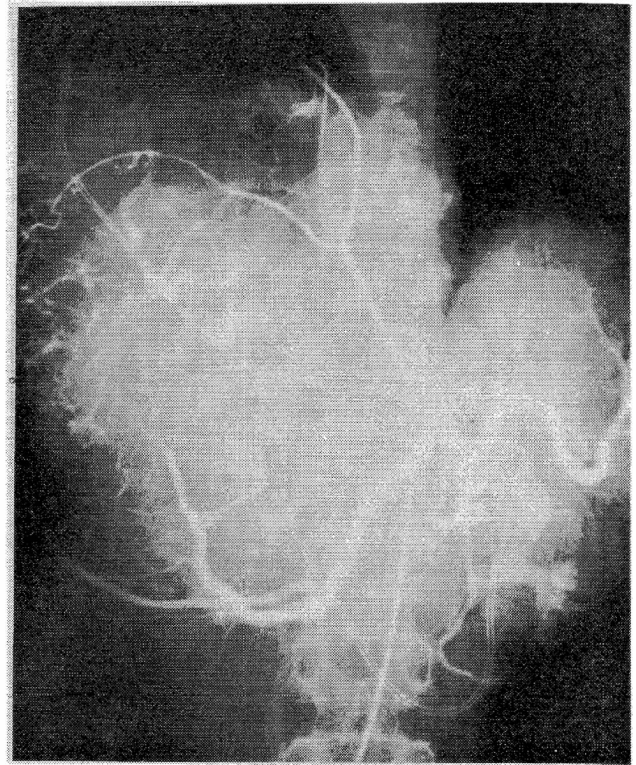


図5 小児肝癌例(血管造影)
右葉を占拠する血流に富む巨大な腫瘍

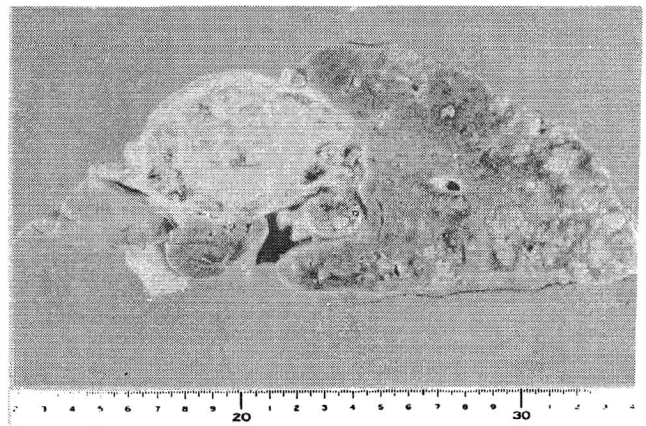


図6 小児肝癌例(剖検時)
ほとんど壊死に陥った腫瘍と、肝内転移巣が多数認められる。

外科の役割

小児期固形腫瘍の治療は、大きく分けて手術、化学療法、照射療法の3つにあるのは周知の事実である(図7)。それぞれの円の大きさが、疾患、病期、原発部位などにより変わってくる。

1. 小児肝癌¹⁾

摘除以外に治癒例はなく、小児悪性腫瘍治療上、

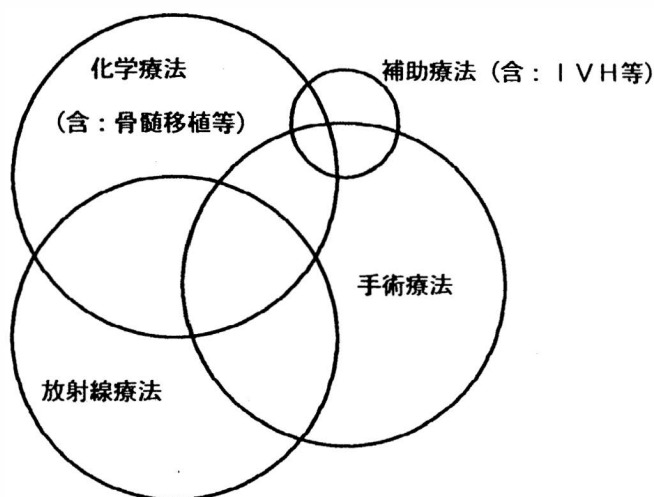


図7 小児固型腫瘍の治療

手術のウェイトは最も大きい。化学療法，照射療法は，ともに，ほとんど効果がないとまでいわれていた。しかし最近では，TAE や ADM, CDDP の動注により，切除不能例が可能となり，長期生存の報告も散見されるようになってきている²⁾。術前血管造影は術式決定上不可欠なことから，同時に動注療法や TAE を行って手術するのが得策になってくるであろう。

成人型小児肝癌は全滅に近く，肝移植に頼るしかないかもしれない³⁾。

2. 腎芽腫 (Wilms 腫瘍)

腎芽腫ほど手術，術後照射，Act-D を始めとする化学療法，三者の恩恵を受けた疾患はない。NWTS の報告では2年生存率は90%にもなっている⁴⁾。手術は，経腹で行えば，巨大な腫瘍も被膜化されているので全切除可能である(文献8，図3参照)。また神経芽細胞腫とは異なり，リンパ節転移は少なく，またあっても照射，化学療法の併用により予後を左右しないという報告もある。

問題は unfavorable histology に属する型で，これらの治療には，化学療法のウェイトが大きくなると思われる。

3. 神経芽細胞腫

病期 I, II は手術が主体であることは，だれもが認める点だが，マス・スクリーニング例が増えた(約50%)と言っても，まだまだ III・IV 期の占める率は高く(約60%)，その成績は惨憺たるものである⁵⁾。リンパ節の徹底郭清を行った時期もあったが，僅か

の延命を見たのみであった。しかし最近では，骨髄移植を含めた強力な化学療法と所謂集学的治療で，治癒としてよい症例が増加しており，僅かながら光明が見えてきたのも事実である^{6, 7)}。病期 III・IV 症例では，化学療法が主体となり，基本的には II 期になるまで待って切除する delayed primary operation が理想ではないかと考える。もちろん一度手術となった際には，初回の手術で全摘をめざさねばならない。

生検や術中照射のために最適な照射野を提供することも外科の役割に入る。

小児の特殊性から機能脱落症状や second malignancy は避けねばならない。強力な化学療法・照射療法の合併症，副作用を最少限とし，如何に根治性を高めるかにどれだけお手伝いできるかが，特に神経芽細胞腫，病期 III・IV 例に対する外科の立場であろう。

ま と め

我々がこの6年間で経験した小児固形悪性腫瘍症例の外科治療を中心に反省をまじえ提示した。

各疾患，病期毎に治療上の外科の立場，役割について私見を述べた。

文 献

- 1) 山下芳朗：小児肝癌の臨床病理学的検討 ―特に予後を左右する因子について―，日小外誌 20：753—769，1984.
- 2) 豊坂昭弘，岡本英三，岡空達夫ほか：進行小児肝癌に対する治療上の工夫と問題点，小児外科 22：159—165，1990.
- 3) 山下芳朗，広田雅行，松浦恵子ほか：HBs 抗原陽性小児肝癌について ―自験2例と文献的考察―，日小外誌 20：1213—1220，1984.
- 4) Beckwith J. B. and Palmer N. F. : Histopathology and prognosis of Wilms' tumor : Results from the First National Wilms' Tumor Study. Cancer 41 : 1937—1948, 1978.
- 5) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会：小児の外科的悪性腫瘍，昭和63年登録症例の全国集計の報

- 告．日小外誌 **26**：143—161，1990．
- 6) 麦島秀雄，岡部郁夫，鎌田力三郎：進行性神経芽細胞腫に対する自家骨髄移植を導入した集学的治療と問題点．小児外科 **22**：125—132，1990．
- 7) 沢口重徳，金子道夫，中条俊夫ほか：統一プロトコールによる進行神経芽腫の治療 —1988年9月における治療成績集計—．日小外誌 **26**：97—103，1990．
- 8) 瀬戸 光：小児固型腫瘍の画像診断．富山医薬大医誌，**4**：6—9，1991．

小児期悪性固形腫瘍の治療 ——特に支持療法について——

宮 本 正 俊

富山市民病院小児外科

はじめに

近年、小児固形悪性腫瘍の治療成績は飛躍的に向上してきている。その一因としては、全国的に行われている神経芽腫スクリーニングによる早期発見、超音波や CT や MRI などの画像診断、腫瘍切除におけるレーザーメス、CUSA の導入、新しい抗悪性腫瘍薬の開発、従来の薬剤の大量投与とそのコンビネーション、術中照射など数々の直接的な進歩が挙げられるが、一方では、これらのアグレッシブな治療の合併症や副作用を極力少なくするような、高カロリー輸液や結腸輸液などの栄養管理、抗生剤や無菌室などの感染症対策、各抗癌剤に合わせた対症療法など、治療を側面からささえる、いわゆる支持療法は、今日の小児癌の治療には欠くことのできない極めて重要な位置を占める¹⁾。

今回我々は、当科で経験した外科的悪性腫瘍を紹介し、その治療と支持療法について具体的に検討したので報告する。

当科における固形悪性腫瘍症例の検討

過去10年間に当科で経験した固形腫瘍は34例、その内19例が悪性例で、積極的な治療にもかかわらず4例が死亡したが、残り15例は腫瘍の再発や転移なく、良好な経過をたどっている（2年以上経過例は11例）。

1) 神経芽腫群腫瘍

神経芽腫群腫瘍は8例、うち6例が悪性で、6才の症例を除いてすべて乳児であった。なおスクリーニング発見例はなかった。

まず、病期Ⅰは1例で、腫瘍摘出後に James 療法を6カ月間行った。病期Ⅲの3例のうち、初期の1例は James 療法と放射線照射、2例は A1 プロ

表1 富山市民病院における小児悪性固形腫瘍（1991年2月）

症 例	性	年 齢	病 名	組織型	初発症状	原発部位	病期	手術法	補 助 療 法	転 帰
1) S. K.	男	4 月	神経芽腫群	神経芽腫	腹部腫瘍	副腎(右)	Ⅲ	全摘	James + radiation	生(13年)
2) D. H.	男	4 日	神経芽腫群	神経芽腫	腹部膨満	副腎(右)	ⅣSH	原発全摘	James + radiation	生(8年)
3) N. I.	女	6 月	神経芽腫群	神経芽腫	腹部腫瘍	後腹膜(左)	Ⅲ	非切除	A1 + 術中照射 + radiation	生(4年)
4) Y. Y.	男	6 月	神経芽腫群	神経節芽腫	腹部腫瘍	副腎(左)	Ⅰ	全摘	James	生(9年)
5) A. F.	女	3 月	神経芽腫群	神経節芽腫	腹部腫瘍	後腹膜(右)	Ⅲ	亜全摘	A1 + 術中照射 + radiation	生(3年)
6) T. S.	男	6 才	神経芽腫群	神経節芽腫	下肢麻痺	副腎(左)	ⅣVA	原発全摘	A1 + 術中照射 + radiation	生(10月)
7) K. N.	女	3 月	ウィルムス腫瘍	大巣亜型	腹部腫瘍	右腎	Ⅱ	腎摘	NWTS + radiation	生(4年)
8) M. Y.	男	1 才	ウィルムス腫瘍	大巣亜型	AWTS	左腎	Ⅰ	腎摘	NWTS	生(2年)
9) A. N.	男	7 才	ウィルムス腫瘍	複合亜型	気管支炎	右腎	Ⅳ	腎摘	多剤併用 + radiation	死(5月)
10) K. I.	女	3 才	悪性奇形腫	卵黄嚢癌	腹部膨満	仙尾部	Ⅲ	亜全摘	多剤動注 + radiation	死(10月)
11) H. N.	女	8 才	悪性奇形腫	胎児性癌	腹部膨満	仙尾部	Ⅳ	部分切除	多剤併用	死(1年4月)
12) H. F.	男	3 才	悪性奇形腫	胎児性癌	腹部腫瘍	後腹膜	Ⅲ	全摘	PVB + radiation	生(2年)
13) K. O.	男	3 才	悪性奇形腫	併 合 型	尿閉	前仙骨部	Ⅱ	全摘	PVB + radiation	生(4月)
14) Y. S.	女	4 才	横紋筋肉腫		頸部腫瘍	頸部(左)	ⅡA	全摘	VAC + radiation	生(5年)
15) M. K.	女	2 才	軟骨肉腫		便秘	骨盤内	Ⅳ	部分切除	PULSEVAC, A1 + radiation	死(1年9月)
16) Y. H.	女	8 才	甲状腺癌	乳頭腺癌	頸部腫瘍	甲状腺左葉	Ⅱ	原発全摘	無 し	生(1年5月)
17) K. I.	男	9 才	脾 芽 腫		腹痛	脾尾部	Ⅱ	全摘	CDDP 単独	生(2年6月)
18) M. Y.	女	8 才	悪性リンパ腫	非ホジキン	腹部膨満	腹腔内	Ⅲ	非手術	LSA ₂ L ₂	生(9年)
19) M. K.	男	3 才	悪性リンパ腫	ホジキン	頸部腫瘍	頸部	Ⅲ	亜全摘		生(1年)

トコール²⁾と、術中照射を行っている。化学療法を優先した1例は、治療3カ月後の摘出手術の際、すでに原発巣は線維化しており、残存腫瘍は認められなかった。新生児に発見された病期ⅣSHは、James療法と線量を制限した放射線治療を行い、4カ月後に副腎原発巣を摘出した。また、入学直前に下半身麻痺で発症した病期ⅣA（左副腎原発、脊椎管内転移、多発性骨転移、骨髄転移）の症例は、放射線照射による難治性多発性胃潰瘍の発現にて、経口栄養ができず、治療に苦慮している。

2) 腎悪性腫瘍

腎芽腫は3例、病期Ⅰの症例は、多発奇形と無虹彩症を伴ったいわゆる Aniridia-Wilms 腫瘍症候群 (AWTS) であったため、新生児期より腫瘍の発生について定期的に検査していたところ、1才6カ月になって、腹部超音波検査で左腎に腫瘍が発見されたものである。7才、多発性肺転移で発見された病期Ⅳの症例は、放射線照射がやや効果があった程度で、pulse VAC、A1 プロトコールなどにまったく反応せず、治療開始後、わずか5カ月で腫瘍死した。

3) 奇形腫群腫瘍

奇形腫群腫瘍16例中、悪性奇形腫は4例であった。3才、便秘と臀部の疼痛性腫張で発症した病期Ⅳ（腹腔内、椎骨転移）の症例は、腫瘍切除後に、下大動脈より多剤動注を行い、一時軽快したが、動注留置中に突然の腎不全で失った。2例目は、新生児期に他院で、仙尾部奇形腫摘出術を施行、成熟型奇形腫と診断され、術後の補助療法は行っていなかったが、8才になって始めて臀部の腫張に気付き入院したときには、すでに骨転移を起こしており、治療に奏功せず腫瘍死した。本症例は8年後の悪性化例として興味深い。病期Ⅱ、Ⅲであった最近の2症例は、いずれも腫瘍完全摘出後にシスプラチン、ビンブラスチン、プレオマイシンによる PVB 療法³⁾を行い、幸い、現在までのところ再発転移なく経過している。

4) その他の固形腫瘍

肝芽腫はないが、腹痛で発症した本邦17例目の膵芽腫(pancreatoblastoma)を経験した。症例は9才の男児例で、膵尾部原発であったため、腫瘍の摘出は容易であったが、術後膵仮性嚢胞が発現した。化学療法としてシスプラチンの隔月投与を1年間続け、現在治療開始後2年6カ月経過しているが、再発転

移はみられていない。

頸部では、横紋筋肉腫とホジキン病を経験した。いずれも VAC 療法及び放射線照射で寛解している。

また、甲状腺左葉より発生した乳頭腺癌は発見時すでに、2次領域リンパ節に転移しており、さらに半年後、隣接リンパ節転移巣の摘出を行った。いまのところ、新たな再発転移をみていないが、抗癌剤や放射線の効果は期待できず、注意深いフォローが必要と考えている。

小児固形悪性腫瘍の治療方針

小児悪性腫瘍の治療にあたっては、患児が発育途上にあり、成人よりはるかに長い余命を持ち、これから社会生活を送らねばならないことを、考慮にいれなければならない⁴⁾。もちろん、根治性の追求としての集学的治療は何よりも優先されるべきであるが、現在の治療法が、手術的治療のみならず、化学療法、放射線照射の組み合わせである限り、それぞれの持つ重大な合併症や後遺症を最小限にいとめることも、きわめて重要である。

まず、手術的治療では、原発巣をできる限り摘出することを原則としているが、浸潤や転移した周囲臓器の切除については消極的方針をとっている。例えば、前仙骨部原発の悪性奇形腫はすでに仙骨、膀胱、直腸壁に浸潤していたが、これらの臓器を切除せず、手術は原発巣の摘出にとどめ、動注療法と放射線照射を行った。本症例は残存腫瘍が劇的に縮小したにもかかわらず、残念ながら、抗癌剤動注中の副作用とおもわれる突然の腎不全で失った。これについては異論もあるとおもわれるが、人工肛門と回腸導管で一生を送ることは患児や家族にとって極めて大きな問題であり、家族を含めて十分に話し合う必要がある。

また、進行例に対して、広範な領域リンパ節の郭清は行っていない。その理由として、長期予後調査では、N1手術とN2手術の有意差がはっきりしていないこと⁵⁾やA1プロトコールやpulse VACなどの強力な化学療法に予後が期待できるようになってきたことである。また、放射線照射も小児癌には有効であることが多く、術中照射や陽子線照射などの副作用の少ない治療が導入されてきている。

これらの観点から、当科では、小児悪性腫瘍の治療には、次のような方針をとっている。

入院時各種検査にて、原発腫瘍の摘出が可能な場合は、数日中に手術を行い(primary operation)同時に化学療法を開始する。腫瘍が周囲臓器に広範に浸潤あるいは転移しており摘出が困難な場合は、無理をせず、まず化学療法を開始し、腫瘍の縮小を待って原発巣の摘出を行う(delayed primary operation)。入院時の検査で確定診断が得られない場合は、始めに腫瘍の生検や、部分切除で病理診断してから、化学療法を行い、効果を待って、全摘出を行う(second look operation)。また化学療法や放射線照射によって腫瘍がほとんど消失した場合でも、原発臓器は摘出すべきと考えている。

小児癌治療における合併症対策

A. 手術療法に関して

手術時の合併症対策としては特に配慮しているわけではないが、前述のごとく、周囲組織への転移や浸潤があっても原発腫瘍の摘出ができれば、予後はかなり期待できるため、広範なリンパ節郭清は行っていない。特に腎門部の徹底的な剥離は、たとえ腎が温存できたとしても、術後の経過とともに、萎縮してきたという報告もあり、注意する必要がある。また、小児固形腫瘍は主に血行性転移を取るものが多く、手術操作による播種や転移の危険を考え、出血量をできるだけ少なく、また、静脈側より処理することを心掛けている。

B. 化学療法に関して

1) 投与期間及び投与方法の変更

プロトコルで特に指示がなければ、1回静注よりも、なるべく長時間かけて点滴投与したほうが、急激な症状の発現が抑えられる。例えば、A1プロトコルを乳児例に行う場合は、我々は、下記のようなマニュアルに変更して使っている。

- a) 1日目の VCR は $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ を約6時間かけて点滴静注 (第1日)
- b) 1日目の EDX は $1200\text{mg}/\text{m}^2$ を2日間点滴静注 (第1, 2日)
- c) 3日目の THP-ADR は $40\text{mg}/\text{m}^2$ を点滴静注 (第4日)

- d) 5日目の CDDP は $90\text{mg}/\text{m}^2$ を3日間

点滴静注 (第6, 7, 8日)

この方法では、大量のエンドキサンとシスプラチンは複数日に分けているため、1クール8日間となるが、原法よりも回復は早く、乳児でも、スケジュールを予定どおりにこなせる利点がある。

2) 中心静脈栄養

術後の補助療法を行う上で、中心静脈栄養は極めて重要である。術後の絶食期間のみならず、特に、シスプラチンによる消化器症状は長く続くことが多く、アミノ酸を控えめにした(CAL/N=200~300)高カロリー輸液が有効で、できれば術前より始める方がよい。また化学療法施行時に低下しやすいCa, P, Mg はやや多めに補充するようにする。

3) 感染症対策

術後はサイクロスポリンなどの広範囲スペクトラムの抗生剤とアミノグルコシッド系の2者併用が一般的であるが、MRSA感染のおそれがあれば、ホスミシンが有効である。また、補助療法中の免疫力低下による、真菌症、特にカリニ肺炎の予防には、ST合剤やイソジナールでのうがい(乳児ではファンギゾンSYRやナイスタチン液)を長期間続ける必要がある。無菌室はそれほど有効ではないとする考えもあるが、最近では移動式の簡易無菌室もあり、当院のような一般病院でも使用できる。また、遺伝子クローニングでつくられたG-CSFは、化学療法施行中の好中球減少に対して、かなり効果があるが、まだ認可されてはいない。

4) 輸血

抗体産生や最近注目され始めた輸血後GVHD(graft vs host disease)のおそれもあり、新鮮血や生血の大量輸血は極力避けるべきであり、白血球除去濃厚赤血球や成分輸血にする。できれば放射線照射されたものがよい。

5) 各抗癌剤投与中の注意点

a) VCR: 脱毛, 便秘, 腹痛などの症状があるが、長くは続かない。便秘にはラキソベロンの予防的投与が有効。

b) EDX: 大量投与を行う場合、特に出血性膀胱炎に注意する。

① プロトコル開始前日より、乳幼児 $120\text{ml}/\text{kg}/\text{日}$ 、年長児 $100\text{ml}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の輸液を継続する。

② EDX 投与中は、乳幼児 150ml/kg/日、年長児 120ml/kg/日以上 of 輸液が必要。

③ ラシックス 0.5mg/kg を 1 日 2 回静注、また止血剤の点滴静注も有効。

④ EDX はそれぞれ約 6 時間かけてゆっくりと投与する。

c) ADR：骨髓抑制、脱毛、心筋障害がみられる。

① なるべくゆっくりと（経 7～8 時間かけて）点滴静注する。

② 骨髓抑制は、投与後 10 日から 2 週間で発現し、特に血小板減少に注意が必要である。

③ 最近では、心筋障害の比較的少ないとされる THP-ADR が使われることが多い。

d) CDDP：腎機能障害、聴力障害、消化器症状などがみられる。

① 投与中の輸液は、EDX と同様に行っており、マニトールは使用していない。ただし、輸液中の Na, Cl の濃度を 60～65mEq/L と、多少の負荷をかけている。

② 悪心・嘔吐には、ナウゼリン坐剤（1mg/kg）のルーチン（朝夕）投与とプリンペラン静注が効果的である。それでも効かない場合は、デカドロロン 2～3mg の静注を考える。

③ 尿中 Cr, β_2 -MCG, NAG, 蛋白量の定期的なチェックをおこなう。

④ 投与中のストレスも加わって起こる胃炎や潰瘍などには、ガスター（0.5mg/kg×2/日）の予防的投与が極めて有効である。

⑤ 栄養状態（IVH, 脂肪乳剤, 結腸輸液など）を良好に保ち、hydration を十分に保つことで、消化器症状を、最小限に抑えることができる。

⑥ 晩期合併症のチェックとして、定期的な ABR 脳幹反応や、腎スキャンなどが必要。

⑦ 腎障害が少ないとされるカルボプラチンも発売されているが、抗腫瘍効果はまだはっきりしていない。

C. 放射線治療に関して

小児悪性腫瘍の多くは、放射線に感受性が高く有効であるが、実際には、照射時の安静になやまされる。当科では、大きな発泡スチロールを患児にあわせてくりぬき固定する方法を試してみたが、特に乳児では、睡眠剤の必要がなく、極めて有用であった。

また、術中照射は目的部位に直接に接するため効果的で、周囲への影響も少なく、線量も少なくてもむなどから、特に小児では術後照射を避けるためにも、考えるべきであろう。

おわりに

当科における小児固形悪性腫瘍の経験をもとに、なるべく副作用が少なく、かつ効果的な治療方法について、具体的に検討した。

文 献

- 1) 戸谷拓二：小児外科の術前術後管理, 235—298, 金原出版, 東京, 1979.
- 2) 沢口重徳, 金子道夫, 中条俊夫ほか：統一プロトコールによる進行神経芽腫の確立に関する研究, 日癌治, **23**: 2443, 1988.
- 3) Einhorn L. H.: Chemotherapy of disseminated germ cell tumors, Cancer **60**: 570—573, 1987.
- 4) 高橋英世：小児悪性固形腫瘍の診断・治療にあたって, 小児外科 **22**: 119—120, 1990.
- 5) 橋都浩平, 土田嘉昭, 永原 逞ほか：小児外科的悪性腫瘍の予後追跡調査報告, 日小外会誌 **25**: 1162—1175, 1989.

小児期固形腫瘍の放射線治療の現状と将来展望

亀 井 哲 也

富山医科薬科大学放射線医学教室

はじめに

10年間の当院の小児固形腫瘍の放射線治療の現状についてまとめ、問題点を指摘し、治療成績向上のための方策について考察した。

小児腫瘍に対する放射線治療の最近の傾向

10年間に放射線治療を行った小児腫瘍は合計44例で、内訳は脳腫瘍が15例と最も多く、次いで悪性リンパ腫、骨軟部腫瘍、acute lymphocytic leukemia (ALL) が各7例、神経芽腫が5例であった。その他の腫瘍としては鼻咽頭腫瘍が2例、acute myelogenous leukemia (AML) が1例であった。最近、ALL に対する全頭蓋予防照射が治療プロトコル内に組み入れられ¹⁾、ALL の治療数が急増している。悪性リンパ腫については、放射線治療例は減少していると言われているが、当院での減少傾向についてははっきりしない。一方、脳腫瘍、神経芽腫、軟部腫瘍に対する放射線治療は全国的に増加傾向がみられるという²⁾。放射線感受性の高い Wilms 腫瘍や

網膜芽腫は当院の放射線治療症例には含まれていなかった。

放射線治療例の年齢別頻度

当院の ALL も含めた小児腫瘍(放射線治療例)の年齢別頻度について、症例を6歳までの乳幼児期と7—15才の学童に分けると、乳幼児期に多かったものは神経芽腫、脳腫瘍(各5例)、ALL(4例)、悪性リンパ腫(3例)であり、学童期では脳腫瘍(10例)、骨軟部腫瘍(5例)、悪性リンパ腫(4例)、ALL(3例)が多かった。一般の小児癌の発生頻度をある程度反映しているが、手術のみでは治療成績の向上が望めない脳腫瘍や放射線高感受性腫瘍の比率が高かった。

小児固形腫瘍の放射線治療の現状と治療成績

1. 脳腫瘍15例の部位別内訳は小脳(5例)、鞍上部および松果体(5例)、橋(3例)などが多く、大脳は2例と少なかった。組織型別内訳は髄芽腫が5例、

表1 髄芽腫の放射線治療成績

症 例	手術方法	照射部位と線量(Gy)	生存期間	備 考
1. O. H. 11Y, M	subtotal + VPS	全脳40, 後頭蓋10 全脊髄24	3Y10M, D	3Y8M 後 頸髄再発
2. Y. N. 10Y, F	subtotal + VPS	後頭蓋50	1Y1M, D	組織診ミス CSF 再発す
3. O. S. 1Y, M	partial + VPS	全脳30.5, 後頭蓋9 全脊髄30	9M, D	再手術要す
4. F. K. 10Y, M	subtotal + VPS	全脳42, 後頭蓋8 全脊髄30	1Y5M, D	CSF 再発す
5. N. M. 9Y, F	subtotal + VPS	全脳39.6 全脊髄40.5	2Y9M, A	再発なし

(注: M; 男, F; 女, Y; 年, M; 月, A; 年存, D; 死亡; 以下同じ)

表2 鞍上部腫瘍の放射線治療成績

症 例	照射部位	線量(Gy)	生存期間	備 考
1. T. Y. 8Y, F	鞍上部	30	8Y9M, A	17歳で生理なし
	全脳, 全脊髄	9	再発なし	CSF 播種あり
2. H. K. 14Y, F	全脳	22	6Y5M, A	20歳で生理なし
	全脊髄	13	再発なし	部分切除症例
	鞍上部	28		
3. T. T. 10Y, F	鞍上部	20	4Y10M, A	14歳で生理なし
	全脳	30	再発なし	

表3 橋腫瘍の放射線治療成績

症 例	手術等	線量(Gy)	生存期間	備 考
1. T. N. 3Y, M	生検, VPS	40	3M, D	glioblastoma
2. H. Y. 2Y8M, F	ACNU	40	1Y2M, D	一時退院可
3. T. M. 5M, M	VPS	49.5	5M, D	

星細胞腫(grade II—III)が2例, 神経膠芽腫が2例(うち1例は橋部)で, 組織学的確定診断のついていないものとしてジャーミノーマが3例, 橋神経膠腫が2例, 松果体腫瘍が1例であった。脳腫瘍に対する手術は15例中10例に行われており, うち全摘が1例, 亜全摘が6例, 部分摘出が2例, 生検のみが1例で全摘困難な腫瘍が多かった。脳腫瘍のうち代表的な髄芽腫5例, 鞍上部ジャーミノーマ3例, 橋神経膠腫3例のサマリーを表1—3に示す。

髄芽腫にはいずれも亜全摘とVPシャントが行われ, 組織診断ミスの1例を除き全脳および全脊髄腔照射が行われているが, 比較的短期間に脳脊髄液再発をきたしており, このことは標準的脊髄腔線量でも根治が困難なことを示しており, 抗癌剤の髄注の併用など工夫が必要と考えられる。

鞍上部ジャーミノーマの3例は全例女性で再発なく長期生存中であるが, 放射線照射の副作用としての無月経をきたしており, CSF 播種の問題と合わせて治療方法の最適化が図られなければならない。

橋神経膠腫は発生部位の特殊性から手術は行われず, 放射線治療が行われるが, 脳幹の耐容線量は低く, 根治線量が投与できず治療成績は極めて不良である。腫瘍への線量集中が可能(ブラッグピーク)で高い生物学的効果を有する重粒子線による治療が

期待される領域であり, 放医研などの重粒子線治療施設での今後の治療成果を待ちたい³⁾。

2. 悪性リンパ腫

悪性リンパ腫7例のサマリーを表4に示す。当然ながら, 予後は早期症例で極めて良好な成績を示している。現在, Hodgkin 病に対する最も有効な治療手段は放射線療法であるとされ, 40Gy の照射で再発率は5%以下とされている。病期IAないしIIAの症例では放射線治療が第一選択とされているが⁴⁾, 化学療法が進歩すれば, STN(マントル+傍大動脈領域)照射などの広範囲の照射野は用いられなくなり, 主病巣のみの照射と化学療法の併用治療となる可能性がある。小児の悪性リンパ腫は非Hodgkin リンパ腫が多く, 放射線治療はHodgkin 病ほど有効ではないので, 引き続き, 手術+放射線療法+化学療法の集学的治療法の1つとして限定的に用いられていくだろう。

3. 神経芽腫

神経芽腫5例のサマリーを表5に示す。縦隔原発が3例と比較的多かった。治療成績では腫瘍破裂で姑息手術で終わった症例を除き長期生存者が多かった。病期I—IIでは手術が中心で病期III—IVでは放射線治療や化学療法を含めた集学的治療が必要とされるが, 当院の治療結果から, 病期の進行した症例,

小児期固形腫瘍の放射線治療の現状と将来展望

表 4 悪性リンパ腫の放射線治療成績

症 例	組織型, Stage	照射部位	線量(Gy)	生存期間	備 考
1. A. R. 1Y, M	lymphosarcoma, IV	全脳	12	1M, D	脳症
2. F. S. 4M, M	not classified, IV	全脳	9	7D, D	
		頸部	20		
3. O. M. 6Y, M	lymphoblastic, IV	縦隔	5	1Y4M, D	
4. M. T. 15Y, M	follicular, I	頸部	30	6Y10M, A	
5. W. F. 8Y, F	diffuse medium, I	左眼窩	40	4Y8M, A	白内障
6. A. K. 13Y, M	diffuse small, I	副鼻腔	30	3Y4M, A	
7. Y. K. 8Y, M	lymphoblastic, I	縦隔	14	1Y8M, A	

表 5 神経芽腫の放射線治療成績

症 例	組織型, Stage	照射部位	線量(Gy)	生存期間	備 考
1. A. T. 1Y, M	round cell, II	縦隔	30	9Y, A	術後再発
2. H. T. 1M, M	round cell, IVSH	右副腎, 肝	10	6Y4M, A	2nd look
3. H. M. 6M, M	GN*, IIIA	縦隔	18	5Y7M, A	化療無効
4. Y. T. 4Y, M	round cell, III	後腹膜	39	4M, D	腫瘍破裂
		術中照射	15		姑息手術
5. S. M. 8M, M	rosette-fibrillary, II	縦隔, 頸部	12	6M, A	術後照射

* GN : ganglioneuroblastoma

表 6 Ewing 肉腫の放射線治療成績

症 例	部 位	線量(Gy)	生存期間	備 考
1. Y. Y. 10Y, F	rt. tibia	60	8Y, A	1年後再発照射 1年半後関節離断術
2. S. A. 11Y, F	lt. clavicle	60	1Y11M, D	1年後再発, 30Gy 追加
3. M. K. 9Y, M	rt. tibia	30	4Y8M, A	術前照射後関節離断術 現在再発なし

術後再発例, 化学療法無効例でも放射線治療を加えることにより長期生存しうることがわかる。最近の新しい治療法としては分化誘導法⁵⁾や強力な化学療法後の自家骨髄移植などの治療法や放射線治療の分野では¹³¹I-MIBGによる治療^{6, 7)}が期待されている。

4. 骨軟部腫瘍

放射線治療を行った骨軟部腫瘍7例中で主なものはEwing 肉腫(3例)と脂肪肉腫(2例)である。このうち, Ewing 肉腫のサマリーを表6に示す。術前照射の後, 待機手術(関節離断術)を行っているが, 比較的長期生存が得られている。しかし, 60Gyの

照射で1年後に再発した症例が2例もあり, 放射線高感受性腫瘍といっても, 放射線治療単独では治癒が困難なことを示している。骨肉腫と同じく遠隔転移を起こしやすい腫瘍であり, 術前化学療法の役割が高いと考えられるが, 放射線についても今後, 生物学的治療効果比の高い速中性子線治療⁸⁾が大きな役割を果たす可能性がある。

小児固形腫瘍の放射線治療上の特徴と注意点

神経芽腫や悪性リンパ腫などの放射線感受性の高

い腫瘍が対象となることが多く、治療反応性や治癒可能性も高いことが多いが、一方で Ewing 肉腫のように放射線感受性は高くても治癒可能性の低い腫瘍が存在する⁹⁾。また、放射線感受性が高くても進展した腫瘍では治癒可能性は低く、手術や化学療法との併用が必要であり、病期に合った集学的治療が必要である。実際の治療に当たっては、小児の年齢や腫瘍の大きさ、放射線感受性に応じて総線量、1 回線量、照射野を決定することが必要である。また、成長に及ぼす影響を考慮し、晩発性障害で苦しむことのないように配慮することが必要である。その他、幼若小児の放射線治療の際には照射時の安静、固定に配慮する必要がある。

小児固形腫瘍の放射線治療の将来展望

1. 放射線抵抗性腫瘍に対する挑戦

放射線抵抗性腫瘍は低酸素細胞の存在が放射線抵抗性の原因となっており、低酸素細胞増感剤に期待がもたれるが、副作用の少ない有効な薬剤はまだなく、臨床で使用されるに至っていない。今後の開発に期待したい。また、低酸素細胞にも効果があるとされる温熱療法と放射線治療や化学療法との併用の有効性が報告され、成人の腫瘍の治療に用いられているが、小児への温熱療法の適用は困難であると言わざるを得ない。生物学的効果の高い速中性子線治療やブラッグピークを有する陽子線や重粒子線による治療も難治性腫瘍の治療成績向上に大きな役割を果たすと期待され、全国的な治療施設の整備が望まれる。その他、薬剤を腫瘍に効果的に集中させるターゲティング療法（埋め込み型動注カテーテル、抗癌剤封入熱感受性リポソームなど）と放射線との併用は優れた抗腫瘍効果を発揮し得る方法であるが、小児での適用は限られざるを得ない。

2. アイソトープ治療

¹³¹I-MIBG による神経芽腫の治療や抗腫瘍モノクローナル抗体による治療は多くの治験報告がみられるが、特に前者については術後残存腫瘍の治療に最

も良い効果が得られたとの報告⁶⁾がある一方で、血小板減少に注意すべきであるとの報告⁷⁾もある。この特異的な治療の有用性は高く、今後の普及が望まれるが、副作用の面で最大投与量の決定などなお検討の余地があるものと思われる。

3. 全身照射 (TBI) と骨髄移植の併用

ALL 再発例や chronic myelogenous leukemia (CML) に対して行われている TBI と骨髄移植による治療が IV 期の固形腫瘍に対しても行い得ると考えられるが、今後の治療効果の評価を待ちたい。

文 献

- 1) 藤本孟男：小児急性淋巴性白血病の予後因子による grouping と早期または晩期強化療法。癌と化学療法 10：1395—1407, 1983.
- 2) 岡野滋樹：放射線治療。小児の癌：72—78。メジカルビュー社、東京、1987.
- 3) 恒元 博：V. 粒子線治療の現況。放射線医学大系第30巻：186—194。中山書店、東京、1983.
- 4) 真崎規江：Hodgkin 病 b. 放射線療法。日本臨床 46：905—910, 1988.
- 5) 武田武夫：神経芽細胞腫。小児の癌：100—108。メジカルビュー社、東京、1987.
- 6) Troncone L., Rufini V., Montemaggi P. et al. : The diagnostic and therapeutic utility of radioiodinated metaiodobenzylguanidine (MIBG), 5 years of experience. Eur. J. Nucl. Med. 16 : 325—335, 1990.
- 7) Sisson J. C., Hutchinson R. J., Carey J. E. et al. : Toxicity from treatment of neuroblastoma with ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine. Eur. J. Nucl. Med. 14 : 337—340, 1988.
- 8) 宮本忠昭, 佐藤真一郎, 坂下邦雄ほか：粒子線治療 5. 速中性子線治療の臨床評価。日本放射線腫瘍学会誌 2 (suppl. 2) : 133—144, 1990.
- 9) 新部英男：放射線腫瘍病理学総論。放射線医学大系第35巻：171—174。中山書店、東京、1983.

特別講演

小児造血器腫瘍の完全治癒をめざして

——小児癌・白血病研究グループの治療戦略と成績——

藤 本 孟 男

愛知医科大学小児科学教室

はじめに

小児期白血病は化学療法に対してきわめて高い感受性をもち、“癌を薬物で完治させる”という治癒的
化学療法 (curative chemotherapy) の最前線にある。この白血病患児の長期完全寛解例の増加は従来の致死
的疾患の概念から治療可能で治癒できる疾患へと変貌し、治療方針も寛解指向型から治癒指向型へと変換
されている。しかもなお生存の意味において、子どもは癌 (白血病) から解放された後も40～50年以上の長い
人生を歩いていかねばならない。子どもは治療期間中も身体的にも精神・情緒面でも、発育・発達の過程に
ある。この時期に教育や社会的な訓練なども学ばなければならない。それを失うと社会的なかつ人間的
精神的障害が残る。

私達、小児癌・白血病研究グループでは、癌の子ども
の包括的治癒 (total cure) を目指したよりよい治療法の研究を続けている。ここで私達の治療理念
かつ治療戦略と成績を述べ、御排判をうけたい。

小児癌・白血病研究グループ*の治療理念と組織

1. 造血器腫瘍に対する治療理念

小児白血病に対する化学療法の研究から key drugs
として vincristine (VCR), prednisolone (Pred), 6-MP (mercaptopurine), MTX (methotrexate),
adriamycin (ADM) などの anthracycline 系薬剤や l-asparaginase (l-as) などが確認され、さら
にそれらの薬剤の併用療法の確立と共に、初回寛解率は90～98%がえられてきた。完全治癒
を目指すためには寛解期に体内に残存する白血病細胞を1ヶ残らず全滅させることが絶対的条
件である。

寛解期の治療方式として化学療法の継続療法がある。私共の研究グループでは間欠的大量療法を考
察した。その理論的背景として腫瘍細胞集団は常に増殖・分裂をくりかえしている増殖分画 (A 分画) と1
時増殖を休止している B 分画と分裂活動もクローン形成能も失った C 分画の混在であり、化学療法剤は
A 分画の細胞群のみに作用する。この A 分画は腫瘍集団が小さくなればなる程比率は増大する (図1)。
このため寛解期に残在する白血病細胞集団を死殺させるには間欠的に大量投与がより有効と考えた。パ
イロット研究で MTX 150mg 静注 × 1 と 2 週間ごとに VCR 2.0mg 静注 × 1, Pred 120mg × 5 日間
内服, 6-MP 100mg × 5 日間内服の交代投与法が毒性の少ないことを明らかにし, ALL プロトコール
721 研究で臨床的有効性を確立した。さらに 745 および 765 研究で MTX の投与量を 150mg から 225
mg まで増量, 6-MP の投与量を 175mg まで増量ができると共に, ALL の長期完全寛解率を50%以上
に向上させた (図2)。

1975年から大量 MTX-CF 救助療法を ALL の治療にとり入れるための体内薬物動態の研究を行った。
その治療理念は、①MTX 大量投与による血中高濃度から受働的膜輸送で腫瘍細胞内への薬物移動、②

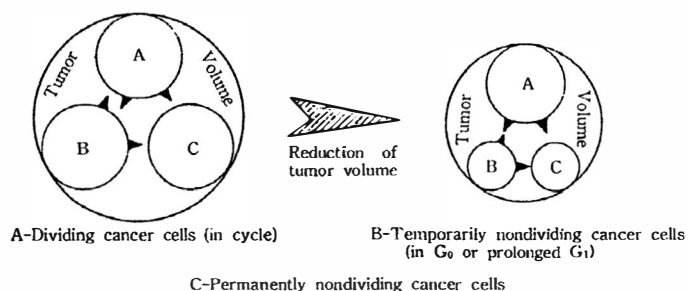


図1 腫瘍の大きさと増殖A分画の占める割合

*Children's Cancer and Leukemia Study Group ;
CCLSG

MTX の投与方法

維持療法		強 化 療 法		
治療研究	MTX 投与量	MTX 投与量	MTX 投与時間	CF 投与量
765 研究	175~200mg	施行せず		
787 研究	225mg	1000mg	6 hr	15mg × 17
811 研究	225mg	2000mg	24 hr	15mg × 7

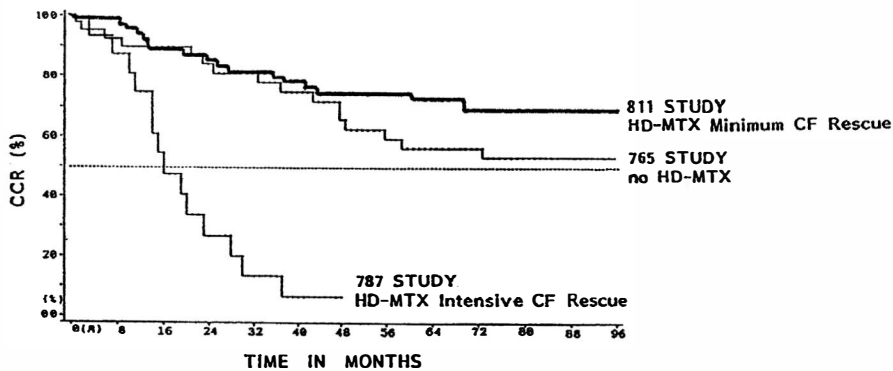


図2 ALL寛解期のMTX大量—CF救助療法の様式(765, 787, 811研究)と成績

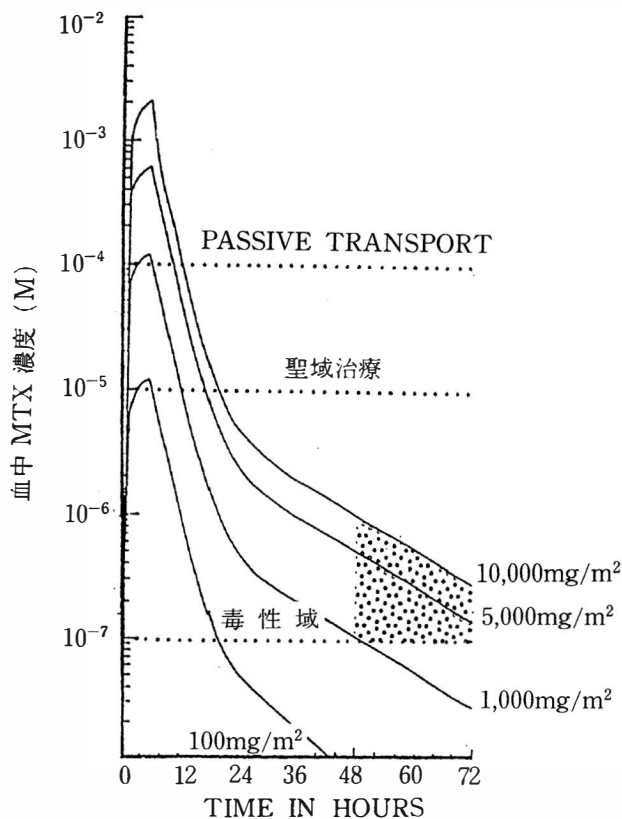


図3 MTX大量投与時(6時間投与法)の血中濃度(100~10,000mg/m²)

薬理的聖域(中枢神経系, 幸丸組織)への薬物の浸透増加, ③腫瘍内への薬物の浸透増加, および④細胞レベルでのMTX耐性獲得の阻止, を目指すものである。投与量100 mg/m² から 10g/m² の6時間点滴法のパイロット研究から血中濃度(図3)は10⁻⁵ から 10⁻³ レベルの高い濃度がえられることが判明した。しかし787研究でALLの寛解期治療におけるMTX-CF療法による強化療方は期待に反して骨髄再発が早期に生じた。これはロイコボリン(CF)救助が過剰になったため白血病細胞へのMTXの治療効果が減弱されたためと考えられた。

そこでMTXの投与量および投与持続時間とCF適正救助の研究を行った(図4)。MTXおよび葉酸の薬物動態の成績からALLの治療に対しては, MTX(2,000~3,000mg/m²)は24時間点滴投与法で, CF救助は15mg/m²をMTX投与36時間後から7回投与で毒性を救助可能であることが推測された。ALL-811研究により寛解期治療のなかにMTX 2,000mg/m², 24時間点滴で, CF 15mg/m² × 7の強化療法を導入した。強化療法以外の治療法は765研究および787研究と同様の治療法を行った。成績は図3に示す様に811治療群は70%が3年以上の長期寛解を示し, ALLの治療成績はさらに向上した。この50%以上の長期完全寛解率の増加は, 逆に依然予後の改善がみられる高リスク群の存在とその選別をうながした。小児ALLの予後因子は, ①体内腫瘍量(WBC, Hb, 血小板数, 縦隔腫瘍, 臓器腫大, CNS浸潤), ②宿主因子(年齢, 性別, HLA, 免疫グロブリン, 細胞性免疫, 薬物の代謝排泄能), ③腫瘍細胞側の因子(細胞形態, FAB分類型, 表面マーカー, DNA染色体, 細胞回転, 発癌遺伝子, 薬剤感受性), および④治療側の因子(薬剤, 投与量, 投与ルート, 投与方法, 投与間隔, 併用療法, 薬剤感受性)に分けられる。特に重要な因子は治療法であり, こ

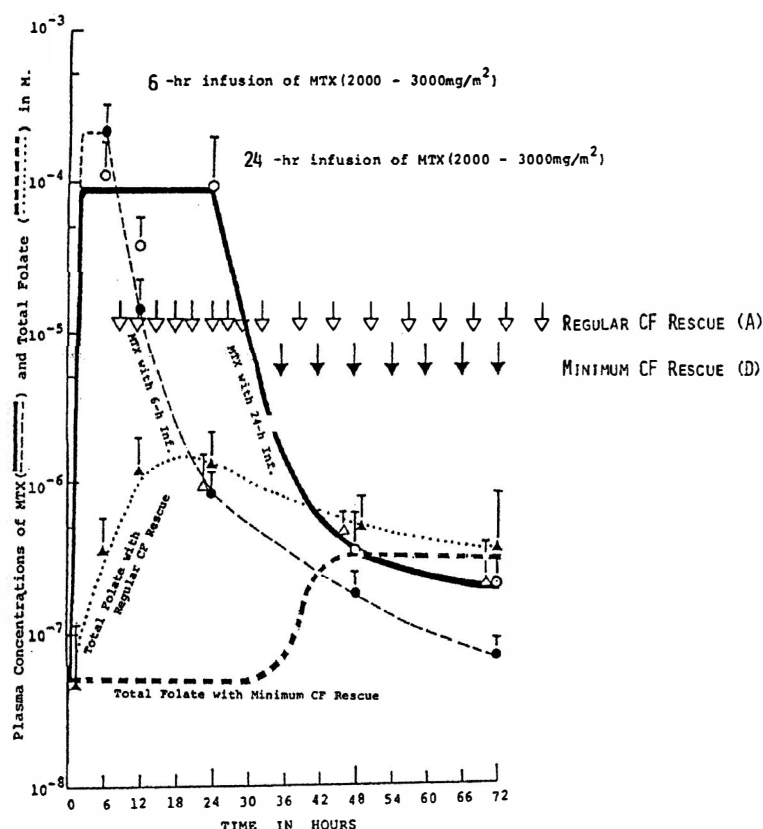


図4 大量 MTX (2,000~3,000mg/m²) の6時間および24時間投与時の血中濃度と CF (ロイコボリン) 救助適性療法

表1 小児癌・白血病研究グループ (CCLSG) の小児 ALL の層別化

白血球数	1歳未満	1~4歳	4.1~6歳	6.1~10歳	10歳以上
5,000以下	II	I	I	II	III
5,001~10,000	II	I	II	III	III
10,001~50,000	III	II	II	III	III
50,001~200,000	III	III	III	III	III
200,000以上	III	III	III	III	III

I : 低リスク ALL, II : 中間リスク ALL,
III : 高リスク ANLL

の治療法を一堂にすることにより他の因子がより鮮明になる。グループ研究によって画一的治療をうけた多数例の多変量解析から予後に与える重要因子を分析した。最も重要な予後因子は初診時の白血球数と年齢があることが明らかになった。国際小児腫瘍集会 (SIOP) のローマ・ワークショップ (1985年) でも、小児 ALL は初診時の白血球数と年齢が二大

予後因子で、この因子で層別化する妥当性が国際的にもとりきめられた。我々の小児癌・白血病研究グループ (CCLSG) では、この二大因子により、低・中間および高リスク群に小児 ALL を層別して (表1), 適正治療法の研究を進めている。

2. 小児癌・白血病研究グループの組織構成

運営本部とデータ集積管理センターは、現在愛知医科大学小児科学教室内に設置している。研究参加施設は34で、その中の各分野の専門治療医90名が参加し、9つの治療戦略委員会を組織している (図5)。

正確な診断と小児白血病および癌の生物学的特性を明らかにするため、病理組織診断センター、組織化学・細胞診センター、細胞表面マーカー、フローサイトメトリーセンター、染色体分析センター、薬剤濃度測定に中央検査センターシステムを採用している。運営本部は共同治療研究の重要な中枢機関で、データ集積管理センターと併設され、①患者の登録と割付け (randomization), ②治療プロトコルの準備, ③進行中の研究データの経時的集積と管理, ④中央検査センターからのデータの収集, ⑤各治療戦略委員会への必要なデータの送付, ⑥統計分析センターへのデータの送付, ⑦研究参加施設のコントロール, ⑧研究協議会の招集と開催, などを担当している。

CCLSG のデータ管理システム (図6) を示すと、登録に対して必要な書類は、①電話登録シート, ②治療開始レポート, ③寛解導入レポート, ④フローシート, ⑤再発レポート, ⑥死亡レポート, ⑦治療終了レポート, ⑧長期追跡シート, である。以上のデータは“コントロール・ファイル”, “現況ファイル”, “パラメーター・ファイル”の3種類のコンピューターファイルに分けて管理されている。“コントロール・ファイル”は、登録症例の研究進行を管理追跡するためのファイルで、①症例のID (登録番号, 名前など), ②治療プロトコル, ③研究該当の有無, ④治療層別化に必須の最小限の検査成績, ⑤中央検査センターへの必要サンプルの送付の有無,

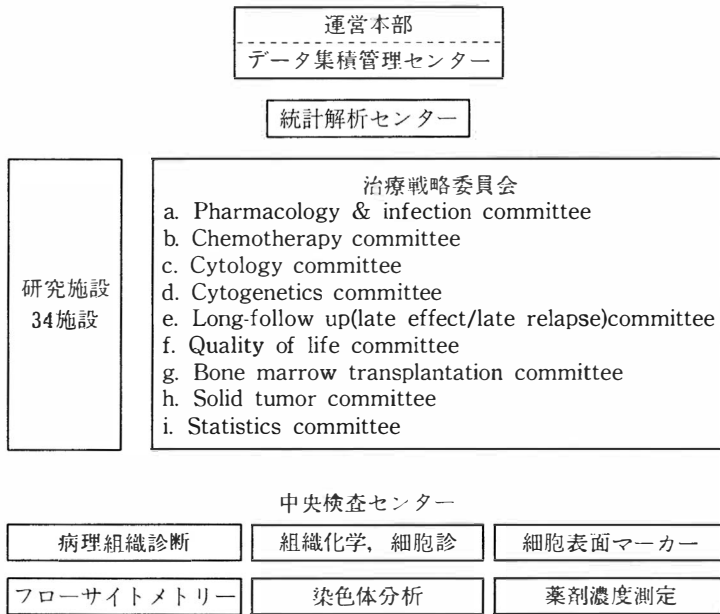


図5 小児癌・白血病研究グループ (CCLSG) の組織構成

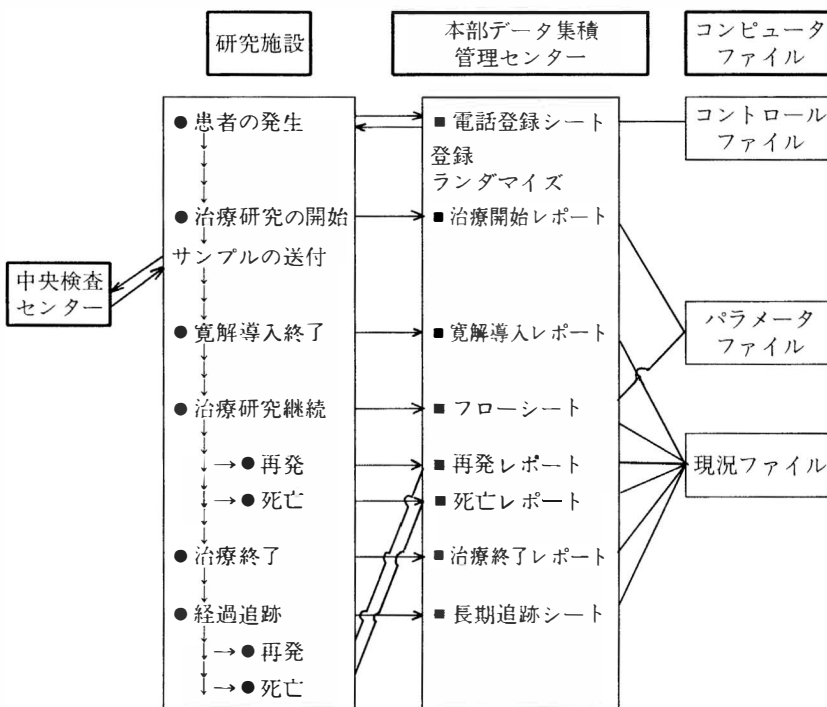


図6 小児癌・白血病研究グループ (CCLSG) のデータマネージメントシステム

⑥データセンターへの必要書類の送付の有無, ⑦初回再発日, ⑧経過追跡中断日, ⑨死亡日, などが入力されている。“現況ファイル”は治療研究の成績を分析するためのファイルで, コントロールファイルをもとに, 寛解導入療法の効果, 完全寛解期間, 生存期間, 再発の部位, などが入力されている。“パ

ラメーターファイル”には発症時の検査成績が入力されている。現況ファイルとパラメーターファイルを組合せることによる予後因子などの解析を行っている。

グループ研究の利点は, 症例評価の標準化である。人間は均一集団ではない。研究グループ内の中央検査センターシステム (細胞表面マーカー, DNA 解析, 病理組織, 染色体分析, 薬剤濃度など) の存在は, 同一技術者による高度の技術で正確なデータの確保と標準化がえられ, グループに属する施設は, その恩恵をうけると同時にデータを共有でき, かつ精度の高い比較研究ができる。

小児白血病の治療成績

CCLSG の1990年までの集積登録症例数は ALL が1039例, ANLL(急性非リンパ性白血病)が139例, NHL (非ホジモン・悪性リンパ腫) が122例である。

721 研究から 874 研究までの ALL 全例の治療成績を無病災生存率 (event free survival ; EFS) で図7に示した。765 研究で ALL の標準的な治療法が確立し, 40%強の治癒が現実になった。811 研究でその間欠的大量投与による寛解期治療法の有効性を確認した。841, 855 研究では 811 研究を基礎として高リスク群に対する積極的な治療開発が試みられる。874 研究により早期の強化療法をさらに増強させることにより ALL の治癒率は70%に向上している。

ANLL では1972年より MINI-COAP 療法を行い, 1981 年より adriamycin を加えた Neo MINI-

COAP 療法に発展させ, 1982年より ANLL-827 研究, さらに 861 研究を進めている。77%の初回寛解がえられ, ALL に比べるとやや低率ではあるが3年以上の無病災生存率(EFS)は44.2%と向上している現在, 治療期間を3年より2年に短縮させた8912研究が進行中である。

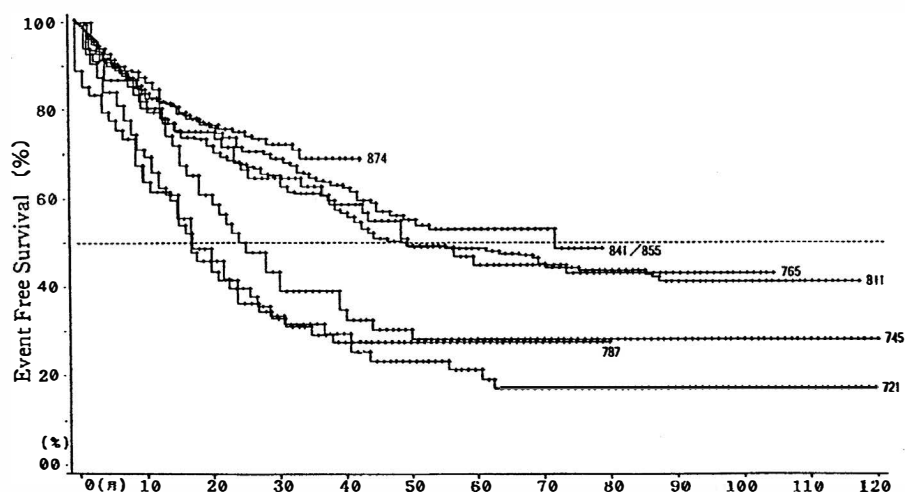


図7 CCLSG ALL の治療成績

おわりに

われわれの小児癌・白血病研究グループは、単に友情で結ばれた研究者集団で、お互いの知性や知識、やり方に敬意を表す集まりではなく、“不治の病”であるこどもの癌・白血病を科学的に追求する医学研究集団の形をとっている。厳格な比較対照試験，central laboratory system をとり入れ，臨床統計的解析法を行ってきた。

より多くの症例数が必要で，かつ長期の観察期間も必要となってきた。研究の機構が複雑になるにつれてさらに洗練されたデザイン，多方面の協力およびグループ内の規律がより以上に大切になってきている。しかるに小児の癌・白血病を完全に克服しようとする究極の共通目標が存在する限り，広域グループ共同研究方式は癌治療の最善の手段として今後も発展していくものと考えられる。

小児癌・白血病研究グループの治療研究の現況をのべた。

最終講義

「私の40年、あれこれ」

小 西 健 一

富山医科薬科大学細菌・免疫学教室

金沢大学結核研究所，同がん研究所，同医療技術短期大学部，富山医科薬科大学医学部に在籍，職した約42年間をふりかえる。

1. 新しい結核菌培地の作製……生鶏卵を使用した柿下1号培地は当時の他の鶏卵培地と比較したところ，集落発見率，同産生率，同発見日数がともにすぐれていることを認めた。

2. o-Aminophenol Azo-tuberculin (Azo-T) の実用化……OT 又は Azo-T “BCG” と Azo-T “Human” の併用により BCG 陽転と自然感染陽転を鑑別しうることが立証したが，諸種の抵抗により実用化には至らなかった。なお力価は OT 1/2,000, 0.1ml \equiv Azo-T “Human” 0.05 μ g \equiv PPD 0.05 μ g であった。

3. 一次，二次および既往性反応と抗体産生ならびに白血球機能……チフス・ワクチンを抗原，レ線を非特異的刺戟として上記命題を観察した結果，二次反応は一次反応に比してより早く，より高く，より長く抗体が産生されるが，既往性反応ではより早くも，より高くも，より長くもならないことが実証された。白血球機能中墨粒貪食能が抗体産生と密接に係って変動した。なおレ線による刺戟は，少量は促進的に，大量は抑制的に作用した。

4. OT 感作血球の免疫学的意義……OT で感作された異種，同種，ことに自己血球の静注により高価の抗 OT 血清を得ること，感作原は OT の多糖体画分にあること，M-D 反応は一定濃度以上の血清の存在により抑制される，ほかの興味ある知見を得た。しかし，高抗体価にもかかわらず，Römer 反応(－) S-D 反応(－)で，感染防禦力は皆無であった。なお，重症結核患者及び結核菌感染モルモットの血流中には OT 様物質感作血球が流れている——抗原が流れているという知見も得た。

5. 免疫寛容の基礎と応用——抗癌血清の作製と癌の血清学的予知診断……出生直後(又は胎生期)抗原投与により免疫寛容を成立させることができ，この寛容は90日ごとの抗原投与により少くとも生後21ヵ月は持続しうることが立証した。これは自然寛容の裏付けとなる。成熟時抗原投与ではきわめて大量の投与により約半数に部分寛容の成立を認めたのみで，レ線放射後抗原投与によってはかなりの頻度で完全寛容の成立がみられた。すなわち，寛容の成立は不要抗体の生体内吸収に利用することが明らかとなったが，血液型の生体内吸収はできなかった。

ヒト血清に寛容であるウサギに癌組織浸出液を投与して抗癌血清を得た。一方，先述の OT 様物質感作血球の存在の事実から，ヒト血清中に流れる癌抗原(血清を分画し，所在部分を確認してある)と抗癌血清との反応により癌の血清学的診断を試み，その可能性の事実は得たが，4～5年後の発癌を予知しうることが得られなかった。

6. 遅発型皮膚反応の発現機序……このためにはまずリンパ節の傍皮質部に FCA によって DHS 発現準備状態を導くことが必要であり，そこを抗原が通るとその抗原に対する DHS が発現することが分かった。DHS の反応は IHS に比して遅く発現するが，DHS 抗体の産生は抗原 + FCA 投与 4 日後と早く発現することも認められた。

7. 抗ハプテン抗体の解析……免疫寛容を利用してハプテン担体蛋白投与血清の解析を試み，抗ハプテン～抗ハプテン担体蛋白～抗担体蛋白の間に少くとも7種の抗体を識別し得た。別の実験で，ハプテンを投与されたマウスの脾細胞を無処置マウスに投与し，このマウスの脾細胞を別の無処置マウスに投与したところ，最後者のマウス脾細胞は抗原と無関係であるにもかかわらずハプテンを認識しているこ

とが認められた。

8. 未命名ビブリオの発見……慢性胆嚢炎患者のB胆汁から，“小竹株”と仮命名したビブリオを検出し，その細菌学的諸性状を精査，記録した。この菌は *V. vulnificus* に似ているが，異なる。現在，命名作業中である。

9. *Enbacterium lentum* の抗腫瘍活性……ヒト，モルモットおよびマウスの糞便より，19菌種，58株の腸内細菌を分離し，*E. lentum*，*Serratia marcescens*，*Proteus mirabilis* および *Propionibacterium acnes* の4菌種に活性を認めた。このうち，*E. bacterium*

について投与量，方法，時期を精査し，作用機序も若干解明した。なお検索された動物腫瘍13種のうち，7株に著効あり，4株に効果あり，2株に無効であった。現在，有効な菌体画分（恐らく cell-wall）を探求中である。

10. ユスリカ・アレルギーの抗原解析……脱感作を目的として，ユスリカ抗原の解析を行っているが，異なる亜科に共通する抗原は得られていない。なお用られたユスリカ11種のうち，7種は人工培養に成功している。

就任講演

微小循環と走査電顕

大 谷 修

富山医科薬科大学解剖学第1教室

はじめに

組織や器官が微小循環の影響下にあることは疑う余地はないが、組織液が微小循環によってどのように調節されているかは不明の点が多い。そこで、私たちは、まず微小血管や微小リンパ管さらにそれらを含む結合組織腔の三次元的構築の解明を試みてきた。この目的のために従来の光顕や透過電顕観察の他に(1)血管鑄型の走査電顕観察、(2)リンパ管鑄型およびリンパ管と血管の同時鑄型の走査電顕観察、(3)コラーゲン線維網の走査電顕観察、および(4)生体顕微鏡観察などを行ってきた。ここではこれらの方法

によって明らかになった点を中心に報告したい。

I. 血管鑄型の走査電顕観察

この方法は Murakami (1971)¹⁾によって導入されて以来広範に応用されている。これは部分的に重合した樹脂を血管内に注入し、硬化後、組織を腐食することにより得られる鑄型を走査電顕観察し微小血管の三次元的分布を調べるものである。私たちのグループは本法を用いて消化器系²⁻⁹⁾、内分泌系⁶⁻⁹⁾、泌尿生殖器系¹⁰⁾などの微小血管構築を明らかにしてきた。ここでは膵臓の場合を示す⁶⁻⁹⁾。

膵臓内に入った動脈の20%程度は膵島に達し、そこに糸玉状の太く屈曲蛇行した毛細血管網を形成する。膵島の輸血管(膵島腺房門脈)¹¹⁾は周囲の外分泌部の毛細血管網に加わる(図1)。生体顕微鏡観察で血液がこの膵島腺房門脈を通して膵島から外分泌部に流れることが確かめられた^{6, 8)}。一方、膵島に到達しない動脈は、比較的膵島から離れた外分泌部分の毛細血管網を形成する。静脈は一般的に膵島から離れた部分で始まる(図1)。したがって、直接動脈血を受ける膵島を中心として、膵島を経た血液によって養われる膵島周囲(perinsular zone)と膵島から離れ、主に直接動脈血を受ける外分泌部分(tele-insular zone)が同心円状の層構造をなしている⁹⁾。このような層状構造はイヌでよく発達しているが、ラットやウサギではあまり明瞭ではない。これらのことは古くから知られている halo phenomenon とよく対応しており、また、インスリン・レセプターが膵外分泌部に存在することが示されていることから膵島周囲の外分泌部分が膵島ホルモンの強い影響下にあることを示している。

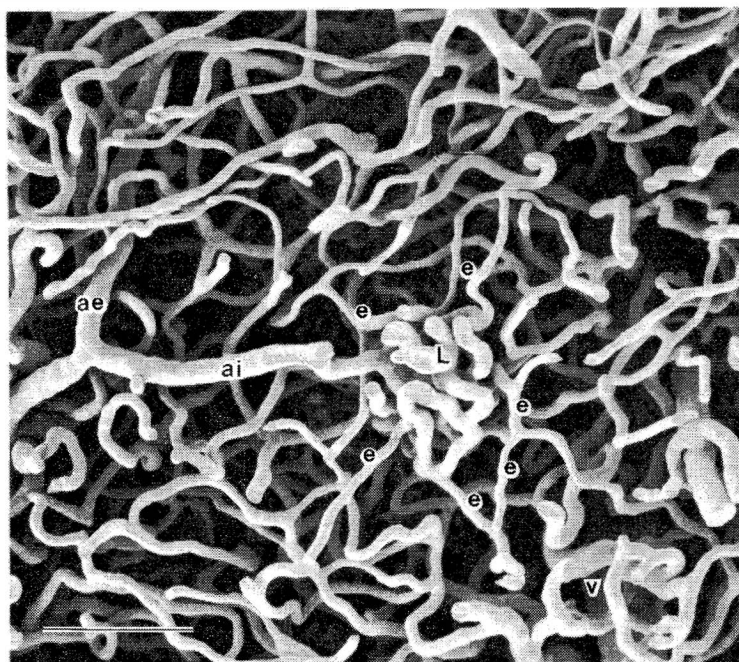


図1 イヌ膵臓血管鑄型の走査電顕写真。小動脈(ai)は膵島(L)に達して糸玉状の毛細血管網を作り、その輸血管(e)は周囲の外分泌部の毛細血管網に連絡する。膵島から離れた外分泌部分は直接小動脈(ae)によって養われる。v: 小静脈。スケールバー = 100 μ m。

II. リンパ管鑄型の走査電顕観察

鑄型剤を注射針で組織に穿刺注入するとリンパ管の鑄型が得られる¹²⁻¹⁵⁾。これを走査電顕で観察すれば切片ではごく一部しか見えなかったリンパ管の三次元的構築を知ることができる。鑄型剤を組織に穿刺注入し、同時に血管にも注入すれば血管とリンパ管の鑄型が同時に得られ、両者の位置関係を調べる^{12, 14, 15)}ことができる。

この方法で虫垂¹³⁾や小腸¹⁴⁾とくにパイエル板¹⁵⁾のリンパ管構築およびその血管との関係が明らかにされた。ラット小腸の絨毛の中には数本から十数本の中心乳び腔が矢来状に並び、隣接するものの間にはしばしば吻合がある(図2)。絨毛基部で中心乳び腔は癒合して広い洞を形成する。洞から2~3本のリンパ管が下降して、粘膜下層のリンパ管網に注ぐ¹⁴⁾。虫垂やパイエル板では、リンパ濾胞周囲には、これを包むようによく発達したリンパ洞がある。このリンパ洞に濾胞間域のリンパ管網が注いでいる(図3)^{13, 15)}。リンパ濾胞内にはリンパ管はない。リンパ洞から弁を持った集合リンパ管が起り、次第に集合して腸間膜中のリンパ管へ移行する。濾胞間域のリンパ洞に囲まれた部分に高内皮静脈(high endothelial venules; HEVs)が存在する¹⁵⁾。この HEVs の

内皮細胞は厚く、内腔に突出しているため数石状を呈している。したがって、HEVs の鑄型の表面は突出した内皮細胞の形が不規則に刻印されている。また、HEVs の内皮細胞を通過中と思われるリンパ球がしばしば見られる^{13, 15)}。HEVs はリンパ球が血管からリンパ組織に出る場所と考えられている。一方、リンパ球など免疫担当細胞はリンパ管を通して流血中に運ばれる。

III. コラーゲン線維網の走査電顕観察

グルタル・アルデヒドで固定した組織を室温(約25℃)で2規定のカセイソーダ中に数日間漬け、引き続き蒸留水(室温)中で数日洗浄すると細胞が全て溶解し、コラーゲン線維のみの標本が得られる¹⁶⁻²¹⁾。これを順次タンニン酸固定、オスミウム後固定、脱水、臨界点乾燥、金蒸着して走査電顕観察すると、自然の形態と位置を保持したコラーゲン線維網の三次元的構築を調べることができる。本法によると従来の方法では無視される程度でも実は驚くほど多量のコラーゲン線維が張り巡らされていることが一目瞭然となる。

個々のコラーゲン(細)線維(タイプ I, II, III コラーゲン)は約 65nm 周期の帯状の縞を持ち、毒ガスマスクのチューブのような外観を呈する(図4)。

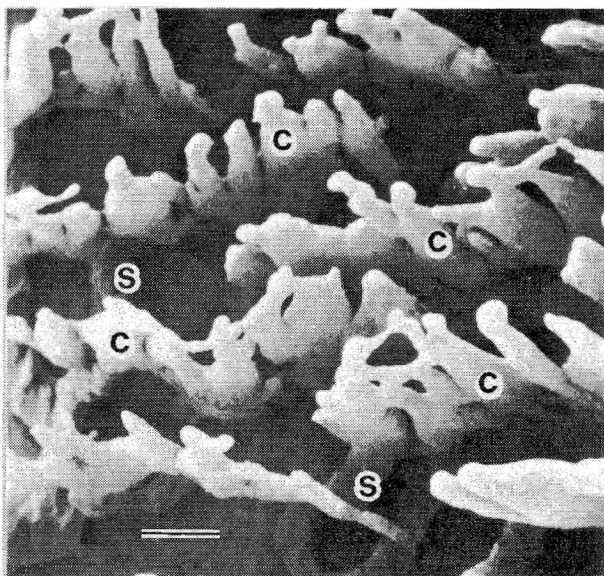


図2 ラット小腸リンパ管鑄型の走査電顕写真。矢来状に突出した中心乳び腔(c)とその下に粘膜下層のリンパ管(s)が見える。スケールバー = 100 μ m.

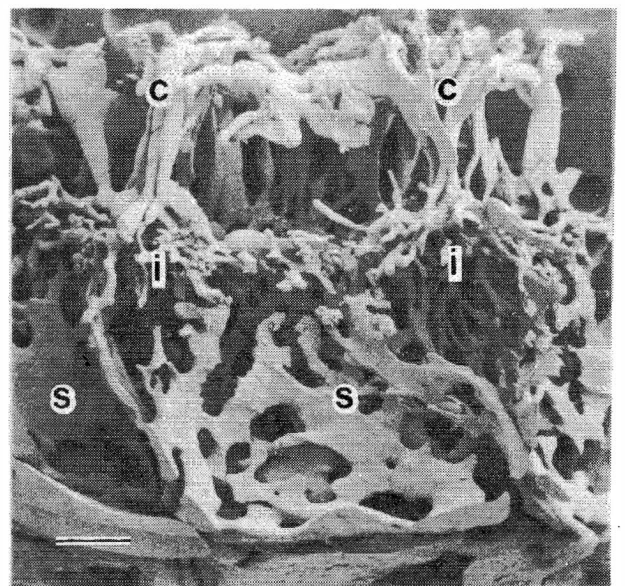


図3 ウサギ小腸パイエル板のリンパ管鑄型の走査電顕写真。c: 中心乳び腔, s: リンパ濾胞周囲のリンパ洞, i: 濾胞間域のリンパ管網。スケールバー = 200 μ m.

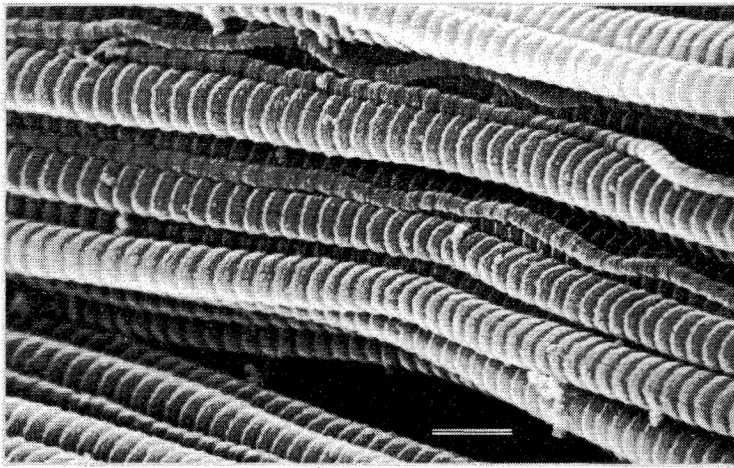


図4 ラット尾腱コラーゲン線維の高分解能走査電顕写真(日立 S-900 走査電顕による)。スケールバー = 200nm.

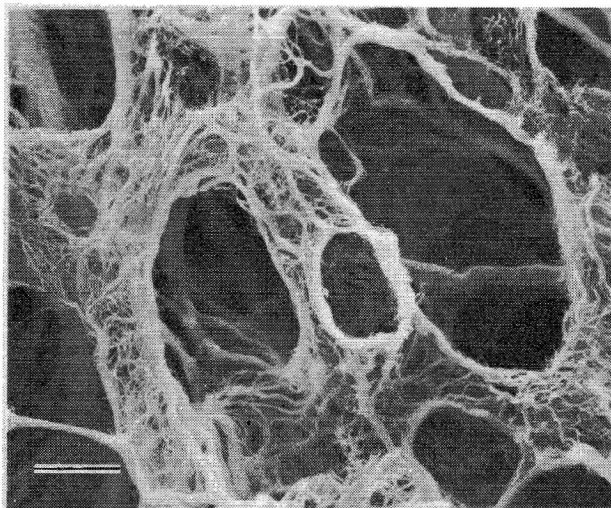


図5 ヒト肝臓(正常)のディッセ腔にあるコラーゲン線維網の走査電顕写真。スケールバー = 10 μ m.

太さはおよそ20~150nmで、その割合は組織によって異なる。このようなコラーゲン線維が孤立して、あるいは束を形成して縦横に走り、各組織特有の立体的網を織り上げている^{17,18)}。

肝臓の被膜中には太いコラーゲン線維束が布のように織り上げられている。グリソン鞘にも太いコラーゲン線維が密に存在する。肝細胞と洞様毛細血管の間のディッセ腔には種々の太さのコラーゲン線維束が分岐と癒合を繰り返して走り、洞様毛細血管を包むように鞘を形成している(図5)¹⁹⁾。甲状腺では縦横に走るコラーゲン線維で織り上げられた網が各濾胞を包んでいる¹⁸⁾。扁桃、パイエル板、虫垂など

リンパ組織では上皮の基板直下にコラーゲン線維で織られたシート状の網があり、この網には大小さまざまな多数の小孔がある(図6)^{1,22)}。この小孔はリンパ球やマクロファージの通る場と考えられる。リンパ組織内には、コラーゲン線維束(直径2 μ m以下)が立体的網工を形成しており、このコラーゲン線維束を細網細胞が包んでいる²²⁾。しかし細網細胞の扁平な突起には多数の小孔があり、そこから中のコラーゲン線維が露出している。その他、皮膚、筋線維、末梢神経、骨、軟骨、鼓膜、角膜など各々特有のコラーゲン線維網を持っていることが明らかにされつつある。

このようなコラーゲン線維網は組織の物理的安定性を保つための枠組・骨格をなしていると考えられる。さらに、実質細胞に囲まれたコラーゲン線維の存在する場所は、いわゆる結合組織腔と呼ばれるもので、組織液で満たされており、組織の微小環境を構成している。この微小環境が微小循環によってどの様に調節支配されているかの多くは今後の課題である。

おわりに

以上前任地岡山大学で行った走査電顕による微小循環研究の一端を紹介させて頂いた。今後、微小循環の動的側面へと研究を進め、微小環境が微小循環

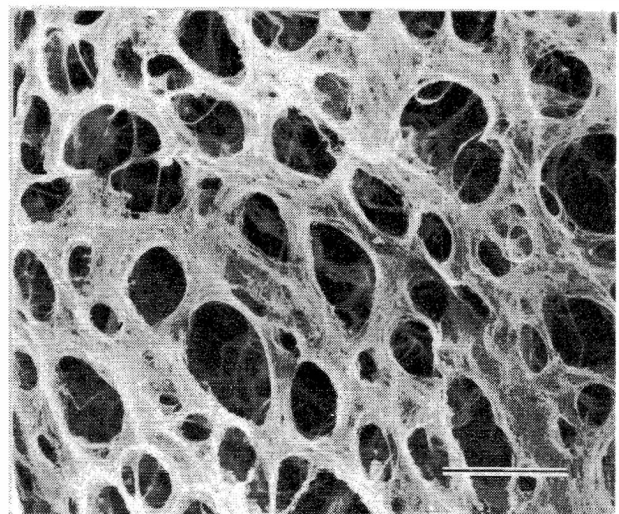


図6 ウサギパイエル板の濾胞を覆う上皮の基板直下のコラーゲン線維の走査電顕写真。大小様々の孔が多数ある。スケールバー = 20 μ m.

によって如何に調節されているかを明らかにしていきたい。また、組織特有の立体的構築をもったコラーゲン線維網など細胞外マトリクスの形態形成における意義の解明などに努めたい。

本講演の機会を与えて頂いた富山医科薬科大学医学会会長 片山 喬教授および司会をしていただいた高屋憲一教授に感謝いたします。

文 献

- 1) Murakami T. : Application of the scanning electron microscope to the study of the fine distribution of the blood vessels. *Arch. Histol. Jap.* **32** : 445—454, 1971.
- 2) Ohtani O. : The peribiliary portal system in the rabbit liver. *Arch. Histol. Jap.* **42** : 153—167, 1979.
- 3) Ohtani O., Ohtsuka A., Lipsett J. et al. : The microvasculature of rat salivary glands. A scanning electron microscopic study. *Acta Anat.* **115** : 345—356, 1983.
- 4) Ohtsuka A. and Ohtani O. : The microvascular architecture of the rabbit stomach corpus in vascular corrosion casts. *Scanning Electron Microscopy IV* : 1951—1956, 1984.
- 5) Ohtani O., Kikuta A., Terasawa K. et al. : Microvascular organization of human palatine tonsils. *Arch. Histol. Cytol.* **52** : 493—500, 1989.
- 6) Ohtani O. : Microcirculation of the pancreas : A correlative study of intravital microscopy with scanning electron microscopy of vascular corrosion casts. *Arch. Histol. Jap.* **46** : 315—325, 1983.
- 7) Ohtani O., Kikuta A., Ohtsuka A., et al. : Microvasculature as studied by the microvascular corrosion casting/scanning electron microscope method. I. Endocrine and digestive system. *Arch. Histol. Jap.* **46** : 1—42, 1983.
- 8) Ohtani O., Ushiki T., Kanazawa H. et al. : Microcirculation of the pancreas in the rat and rabbit with special reference to the insulo-acinar portal system and emissary vein of the islet. *Arch. Histol. Jap.* **49** : 45—60, 1986.
- 9) 大谷 修：膵の微小循環. *医学のあゆみ* **144** : 344—347, 1988.
- 10) Ohtani O. and Gannon B. J. : The microvasculature of the rat vas deferens : a scanning electron and light microscopic study. *J. Anat.* **153** : 521—529, 1982.
- 11) Fujita T. : Insulo-acinar portal system in the horse pancreas. *Arch. Histol. Jap.* **35** : 161—171, 1973.
- 12) Ohtani O. and Ohtsuka A. : Three-dimensional organization of lymphatics and their relationship to blood vessels in rabbit small intestine. A scanning electron microscopic study of corrosion casts. *Arch. Histol. Jap.* **48** : 255—268, 1985.
- 13) Ohtani O., Ohtsuka A. and Owen R. L. : Three-dimensional organization of the lymphatics in the rabbit appendix. A scanning electron and light microscopic study. *Gastroenterology* **91** : 947—955, 1986.
- 14) Ohtani O. : Three-dimensional organization of lymphatics and its relationship to blood vessels in rat small intestine. *Cell Tissue Res.* **248** : 365—374, 1987.
- 15) Ohtani O. and Murakami T. : Organization of the lymphatic vessels and their relationships to blood vessels in rabbit Peyer's patches. *Arch. Histol. Cytol.* **53** : 155—164, 1990.
- 16) Ohtani O. : Three-dimensional organization of the connective tissue fibers of the human pancreas : a scanning electron microscopic study of NaOH-treated tissues. *Arch. Histol.* **50** : 557—566, 1987.
- 17) Ohtani O., Ushiki T., Taguchi T. et al. : Collagen fibrillar networks as skeletal frameworks : A demonstration by cell-maceration/scanning electron microscope method. *Arch. Histol. Cytol.* **51** : 249—261,

- 1988.
- 18) 大谷 修：走査電子顕微鏡によるコラーゲン線維網の観察法とその応用。電子顕微鏡 **24** : 134—138, 1989.
- 19) Ohtani O. : Three-dimensional organization of the collagen fibrillar framework of the human and rat livers. Arch. Histol. Cytol. **51** : 473—488, 1988.
- 20) 大谷 修：走査電顕による膠原細線維網観察のためのアルカリ処理試料作製法。生体の科学 **40** : 145—149, 1989.
- 21) Higashikawa T., Ohtani O. and Masuda Y. : Ultrastructures of the epithelial basement membrane and the subepithelial capillaries. Arch. Histol. Jap. **53** : 31—39, 1990.
- 22) Ohtani O., Kikuta A., Ohtsuka A. et al. : Organization of the reticular network of rabbit Peyer's patches. Anat. Rec. **229** : 251—258, 1991.

就任講演

リコンビナント水痘生ワクチンによる B 型肝炎の予防

白 木 公 康

富山医科薬科大学ウイルス学教室

はじめに

水痘帯状疱疹ウイルス感染は、初感染で水痘を発症し宿主は回復するが、ウイルスは神経節に潜伏し、加齢・免疫の低下に伴い帯状疱疹を引き起こす。水痘ウイルスの潜伏期はほぼ14日で、感染した場合その95%が発症するとされている。水痘感染は、免疫不全状態においては、致命的となることが知られており、特に小児白血病では、7—28%の死亡率が報告されている。また健康小児・成人においても肺炎・脳炎などの重篤な合併症を起こす。小児科領域では、その感染伝播力の強さのため病棟内で患者がでた場合、病棟閉鎖をすることになり、2次・3次感染者がでればその期間は、相当長期にわたることになる。また、帯状疱疹はそれ自身疼痛を伴うが、罹患患者の約10%は帯状疱疹後神経痛を経験する。

水痘生ワクチンは、水痘帯状疱疹ウイルス感染が重症となる免疫不全状態にある白血病児に対しても、副反応なく安全に使用できるような高度弱毒生ワクチンとして開発された。そしてワクチン接種による水痘感染の予防効果および免疫の持続に関しても、従来の他の生ワクチンと同様に生涯継続するものと思われる。また、白血病児での接種成績では帯状疱疹の発生頻度も低く、水痘及び帯状疱疹予防のための理想的なワクチンと考えられる。したがって、この水痘生ワクチンは、現在日本をはじめ欧米でも広く使用されている。

B型肝炎ウイルスは、急性肝炎・慢性肝炎・肝硬変・肝癌をおこし、日本人の2—3%がウイルスの保因者である。現在その感染予防のためハイリスクグループに対してB型肝炎表面(HBs)抗原サブユニットワクチンの3回接種が行われている。

そこで、安全・有効に使用されている水痘生ワク

チンウイルス遺伝子に HBs 抗原遺伝子を組み込んで、1回の接種にて水痘とB型肝炎を同時に予防できるワクチンの候補株を開発したのでそのことについて報告したい¹⁾。ここで述べるリコンビナント水痘生ワクチンの研究は、ほぼこの1年間に行われたものである。

1. リコンビナント水痘ウイルスの作製

水痘ウイルスのチミジンキナーゼの研究及びその変異株の解析を通して、水痘ウイルスにとってチミジンキナーゼは必須ではないこと^{2,3)}、また、チミジンキナーゼ遺伝子の塩基配列を明らかにした⁴⁾。したがって、HBs 遺伝子在水痘ウイルスのチミジンキナーゼに組み込んでも水痘ウイルスは、増殖できることが予想された。チミジンキナーゼと HBs 抗原遺伝子の塩基配列からチミジンキナーゼ遺伝子の翻訳部分(open reading frame)の initiation codon(ATG)に続く2番目の codon から HBs 遺伝子の翻訳が始まるように、チミジンキナーゼ遺伝子に HBs 遺伝子を組み込むことにした。このようにした場合 HBs 抗原はチミジンキナーゼ遺伝子独自の enhancer あるいは promotor を利用して HBs 抗原を発現でき、また、その発現は水痘帯状疱疹ウイルスの本来の調節遺伝子によって制御されることになる。

B型肝炎ウイルスの HBs 抗原の PreS 遺伝子には、肝細胞へのレセプター領域が存在している。このリコンビナントウイルスが発現されたレセプターを介して肝細胞を特異的に攻撃することを避けるため、このレセプター領域を除いたB型肝炎の PreS 抗原の一部と S 抗原をふくむ HBs 抗原遺伝子を、クローニングした水痘ウイルスチミジンキナーゼ遺伝子に組み込んでキメラプラスミドを作製した。水

痘生ワクチンウイルス DNA とキメラプラスミド DNA をトランスフェクションして、水痘ウイルス特有の細胞変性を指標としてウイルスをクローニングして HBs 抗原に対する蛍光抗体法によりリコンビナント水痘生ワクチンウイルスを選択した。

ウイルス感染細胞を ^{35}S メチオニンで標識して、ウイルスによって産生された HBs 抗原を免疫沈降法により確認したところ、感染細胞内に 26K と 30K の蛋白と細胞外に 30K と 35K の蛋白が検出された。感染細胞内と培養上清中の HBs 抗原量を RHPA 法により測定すると感染細胞 10^6 あたり $10\mu\text{g}$ 程度合成されており培養上清中には、 23ng/ml の濃度で分泌されていた。培養上清中に分泌された HBs 抗原をポリエチレングリコールにより沈澱後、密度勾配超遠心法を組み合わせる精製後、電子顕微鏡により観察した。HBs 抗原は、大きさ $20\text{--}25\text{nm}$ の粒子として浮遊密度 (CsCl) 1.20g/cc の分画に精製された。このことから HBs 抗原は、細胞内で合成され細胞外へ HBs 粒子として分泌されていることが明らかとなった。また、この粒子は感染細胞の電子顕微鏡観察で確認された粒子構造と一致していた。以上の様に、HBs 抗原を発現するリコンビナント水痘生ワクチン株を樹立した。

2. リコンビナント水痘ウイルスの免疫原性

HBs 抗原を発現するリコンビナント水痘ウイルスが、B 型肝炎のワクチンとして使用されるためには少なくとも、この株を接種することにより HBs 抗原に対して免疫応答を惹起する必要がある。そこで、水痘帯状疱疹ウイルスの感染実験モデルとして、これまで使用されてきたモルモットを用いてリコンビナント水痘ウイルスの HBs ワクチンとしての免疫原性の検討をおこなった。

モルモットにリコンビナント水痘生ワクチンと現行の HBs サブユニットワクチンを接種して、HBs 抗原及び水痘ウイルスに対する免疫応答を検討した。

リコンビナント水痘生ワクチンは、水痘ウイルスに対してだけでなく、HBs 抗原に対しても、免疫応答を誘導した。リコンビナント水痘生ワクチンの接種モルモットでは、水痘に対して、原株である水痘生ワクチンと同等に、また、HBs 抗原に対しては、HBs サブユニットワクチンと同等の抗体価が検出

され、リコンビナント水痘生ワクチンが、水痘ワクチン及び HBs ワクチンとしての免疫原性を有していることが確認された。

リコンビナント水痘生ワクチンは、それを接種したモルモットの観察より原株水痘生ワクチンに比べて特に病原性を獲得したとは思われないことからワクチンとしての使用の可能性を示した。

このようにして、現在、安全・有効に使用されている水痘生ワクチンを基礎として、水痘・B 型肝炎予防のためのワクチン候補株を樹立した。そして、このワクチンは、原株水痘生ワクチンと同様に安全・有効にしかも水痘・B 型肝炎に対して 1 回の接種により生涯持続する免疫が得られるものと思われる。

3. リコンビナント水痘生ワクチンによって発現された HBs 抗原の解析

リコンビナント水痘生ワクチンによって発現された HBs 抗原は、細胞内で 26K と 30K の蛋白として合成され、30K と 35K の蛋白となり HBs 粒子として細胞外へ分泌されていることを述べた。この分子量の変化、即ち、HBs 蛋白のプロセッシング(修飾)の過程を glycosylation (糖付加)を中心に検討した。glycosylation には、蛋白上のアスパラギンのアミド基と N-アセチルグルコサミンとの N-グリコシド結合と、セリンやスレオニンの水酸基と糖との O-グリコシド結合の二種類が知られている。現在までの HBs 抗原の研究により、HBs 抗原には N-グリコシド結合のみの存在が知られておりその結合部位も明らかにされている。

ウイルス感染細胞内での HBs 抗原の合成・細胞外への分泌過程を検討するため、感染細胞を ^{35}S -メチオニンで 10 分間標識し、アイソトープを洗い去り過剰の非放射性のメチオニンを入れた培地で培養し経時的にメチオニンで標識された HBs 抗原の分子量の変化と細胞外への分泌過程を免疫沈降後 SDS-PAGE によって解析した(pulse-chase 実験)。この結果、HBs 抗原は、26K と 30K の蛋白として合成され、1 時間後培養上清に 30K と 35K の蛋白として分泌されていた。しかし、細胞分画に、30K と 35K 蛋白は検出されなかった。また、4 時間後まで細胞外に分泌されないで 26K と 30K の蛋白として細胞内にとどまる HBs 抗原が存在していた。

次に、糖鎖による修飾を検討するため N-グリコシド結合の阻害剤である tunicamycin と O-グリコシド結合を含めてゴルジ装置での修飾を阻害する monensin のそれぞれの薬剤の存在下で感染細胞を標識し免疫沈降後 SDS-PAGE により HBs 抗原の processing を検討した。tunicamycin の存在下で HBs 抗原は細胞内に 26K と細胞外に 30K の蛋白として検出され、細胞内の 30K と細胞外の 35K は検出されなかった。また、monensin 処理の場合には、細胞内と細胞外の両者に 26K と 30K の抗原が検出され細胞外への分泌の際に分子量の変化は、認められなかった。還元・非還元の状態での SDS-PAGE 上の HBs 抗原の分子量の変化から、これらの過程で HBs 抗原は、dimer (2 量体) として、存在していることが明らかとなった。26K の蛋白以外は、グルコサミンで標識されるので糖蛋白であることも判明した。これらのことより HBs 抗原は、細胞内で 26K の蛋白として合成され 2 量体となり一方の蛋白に N 型の糖鎖が付加され 30K の糖蛋白となる、これに続いて 26K—30K の 2 量体となった両者の蛋白にゴルジ装置を通過して O-グリコシド結合による修飾をうけ、それぞれ 30K—35K 蛋白となり細胞外へ分泌される。この過程は、速いものでは 1 時間以内に終了することが推測された。

リコンビナント水痘生ワクチンウイルスによって発現された HBs 抗原を解析することによって、HBs 抗原の成熟修飾過程が明らかにされた。興味深いことは、このウイルスによって発現された HBs 抗原が、従来の HBs 抗原のように 2 量体として存在して N-グリコシド結合を有することに加えて、O-グリコシド結合も保有していることが考えられることである。今後、さらに N-, O-グリコシド結合の存在を N-グリカナーゼ、O-グリカナーゼ処理により確認し、この過程が細胞由来の酵素によるものか水痘ウイルス由来の酵素によるものか、また、それらの生物学的・免疫学的意義を明らかにしたい。

おわりに

将来の水痘と B 型肝炎の予防のための有望なワクチンの候補となるリコンビナント水痘生ワクチンについて述べてきた。水痘帯状疱疹ウイルスは、体液

性免疫だけでなく強力な細胞性免疫を誘導する。この細胞性免疫、特に遅延型反応を利用して水痘ウイルス皮内抗原^{5, 6)}を開発してきたが、今春診断薬として臨床応用されることとなった。ここで報告した方法を用いてエイズの原因ウイルスである HIV の表面抗原遺伝子を組み込んで、皮内抗原にみられるような水痘ウイルスの強い細胞性免疫と体液性免疫の誘導能を利用したエイズ・水痘の予防ワクチンなどを考えていきたい。今後、HBs 抗原を発現するリコンビナント水痘生ワクチンの実用化に向けてさらに検討していきたい。

本講演の機会を与えていただいた富山医科薬科大学医学会会長 片山 喬教授、司会をして下さった渡辺明治教授、お世話していただいた岡田敏夫教授に感謝いたします。

文 献

- 1) Shiraki K., Hayakawa Y., Mori H. et al. : Development of immunogenic recombinant Oka varicella vaccine expressing hepatitis B virus surface antigen. *J. Gen. Virol.* in press.
- 2) Shiraki K., Ogino T., Yamanishi K. et al. : Isolation of drug resistant mutants of varicella-zoster virus ; cross resistance of acyclovir resistant mutants with phosphonoacetic acid and bromodeoxyuridine. *Biken J.* **26** : 17—23, 1983.
- 3) Shiraki K., Ogino T., Yamanishi K. et al. : Immunochemical characterization of pyrimidine kinase induced by varicella-zoster virus. *J. Gen. Virol.* **66** : 221—229, 1985.
- 4) Mori H., Shiraki K., Kato T. et al. : Molecular analysis of the thymidine kinase (TK) gene of TK deficient mutants of varicella-zoster virus. *Intervirology* **29** : 301—310, 1988.
- 5) Shiraki K., Yamanishi K., Takahashi M. et al. : Biologic and immunologic characterization of the soluble skin-test antigen of varicella-zoster virus. *J. Infect. Dis.* **149** : 501—504, 1984.

- 6) Baba K., Shiraki K., Kanesaki T. et al. :
Specificity of skin test with varicella-zoster
virus antigen in varicella-zoster and herpes
simplex virus infections. J. Clin. Microbiol.
25 : 2193—2196, 1987.

第27回～29回 富山医科薬科大学医学会学術集会(題名)

第27回 平成2年11月24日(土) (第7回富山医科薬科大学医学会総会に併催)

第1部 シンポジウム 「小児期固形腫瘍治療の最近の進歩」

司会 小児科 小西 徹

I 診断面より

1. 小児期固形腫瘍の診断における腫瘍マーカーの役割
——マススクリーニングの現状と展望について——

小児科 山谷 真己

2. 小児悪性腫瘍の核医学診断と内部照射療法への応用

放射線科 瀬戸 光

II 治療面より

1. 小児期固形腫瘍における化学療法
——化学療法の役割と感染対策——

小児科 洲崎 健

2. 小児期固形腫瘍治療における外科の役割

第2外科 山下 芳朗
増子 洋

3. 小児期固形腫瘍の治療
——とくに支持療法について——

富山市民病院小児外科 宮本 正俊

4. 小児期固形腫瘍に対する放射線治療の現状と将来展望

放射線科 亀井 哲也

特別発言:

愛知医科大学小児科教授 藤本 孟男

第2部 特別講演

- 「小児期造血器腫瘍の完全治癒をめざして」
——小児癌、白血病研究グループの治療戦略と成績——

愛知医科大学小児科教授 藤本 孟男

司会 小児科 岡田 敏夫

第28回 最終講義 平成3年1月31日(木)

「私の40年あれこれ」

細菌・免疫 教授 小西 健一

司会 医学部長 片山 喬

第29回 就任講演 平成3年2月14日(木)

「微小循環と走査電顕」

第1解剖 教授 大谷 修一

司会 第2解剖 高屋 憲一

「リコンビナント水痘ワクチンによるB型肝炎の予防に関する研究」

ウイルス 教授 白木 公康

司会 第3内科 渡辺 明治

第17回 富山医科薬科大学血管懇話会(抄録)

日時 1990年10月16日(火)

場所 富山医科薬科大学第2カンファレンスルーム

アミロイドーシスの発症機構

金沢大学がん研究所

分子免疫部教授

右 田 俊 介

アミロイドーシス(ア症)には原発、続発、遺伝、全身、局所性などさまざまあって、前駆蛋白が相違するが、コンゴーレッド複屈折という共通性は蛋白化学から β 構造の線維形成と一括される。その中の遺伝性ではプレアルブリンの1アミノ酸置換による。しかし ^{30}M , ^{60}A , ^{77}Y , ^{84}S , ^{122}I などの置換が皆ア症をおこす理由も不明であった。著者はこれらの異

常血清を SDS-PAGE すると、正常より低い SDS 濃度で4量体が解離し、SS結合による重合がおこることを確かめた。これは正常では4量体が安定で ^{10}C はフリー Cys であるが、1アミノ酸置換によって、程度の差があるが4量体間の結合が弱くなり、分子運動によりSS結合して安定な β 構造の線維形成をすると考えられた。本来 β 構造の球状蛋白が線維化するのはこのほか免疫グロブリンL鎖、 β_2 ミクログロブリンの例がある。SAA, apoA1, β 蛋白, シスタチンなどでは酵素分解による分解物が β 構造をとって重合するやや複雑な例であろう。

第1回 富山医科薬科大学国際保健医療セミナー(題名)

日時 1990年12月1日(土)

会場 富山医科薬科大学講義棟大講義室

1. 医療国際協力と富山医科薬科大学

富山国際大学学長 佐々学

2. 中南米における住血吸虫症と肺吸虫症の調査

東大医科研・寄生虫 小島 荘 明

3. ソロモン諸島におけるマラリア対策にかかわって

富山医薬大・寄生虫 岡 沢 孝 雄

4. インドネシア・スラウェシ島における寄生虫病と蚊の調査

富山医薬大・寄生虫 荒 川 良

5. 英国におけるマラリア原虫の発育に関する研究

名古屋大・医動物 川 本 文 彦

6. マラリア原虫の蚊体内における発育と組織培養

富山医薬大・院生 Syafruddin

7. パキスタンにおける蚊調査と熱帯熱マラリアの自験例

富山医薬大・寄生虫 上 村 清
中 村 正 聡

8. フィリピンでの医療奉仕活動に参加して

富山医薬大・M5生 豊 泉 清 美

雑 報

学 位 授 与

平成 2 年度大学院医学研究科博士課程

学位記 番 号	氏 名	博 士 論 文 名	
医博甲 第79号	かん げい ち さく 神 林 智 作 (長 野 県)	Modification of ACNU-mutagenicity in vitro : A therapeutic approach for overcoming resistance to anticancer drugs induced by ACNU.	脳神経外科
医博甲 第80号	つの だ まさ ひこ 角 田 雅 彦 (富 山 県)	Scanning eye movements in schizophrenic patients : Relationship to clinical symptoms and regional cerebral blood flow using ¹²³ I-IMP SPECT	精神神経科
医博甲 第81号	いし はら ひろ かず 石 原 裕 和 (神奈川県)	Effects of continuous quantitative vibration on rheological and biological behavior of the intervertebral disc	整形外科
医博甲 第82号	え もり けん じ 江 守 賢 次 (富 山 県)	Effects of anticonvulsants on hippocampus-generating seizures	精神神経科
医博甲 第83号	た ぶち えい いち 田 渕 英 一 (新 潟 県)	Amino acid and NaCl appetite, and LHA neuron responses in lysine deficient rats	第二生理
医博甲 第84号	まさ やま なお や 牧 山 尚 也 (愛 知 県)	Migration, attachment and invasion of high- and low-metastatic clones of RCT sarcoma in a three-dimensional culture system	整形外科
医博甲 第85号	セラシンハ, パーリタ (スリランカ)	Intralobular localization of cytochrome P450 dependent monooxygenase activities in the liver of normal and drug-treated rats	薬 理
医博甲 第86号	なか やま よし ひで 中 山 義 秀 (富 山 県)	Ultrastructural localization of type IV collagen and laminin in Disse's space of rat liver with carbon tetrachloride induced fibrosis	第三内科
医博甲 第87号	すぎ き あのら 杉 木 実 (富 山 県)	遠心ポンプによる左心バイパス時の erythro-aggregometry における eicosapentaenoic acid 投与の影響に関する実験的研究	第一外科

医博甲 第88号	た うち かつ のり 田 内 克 典 (長野県)	Expression of heat shock protein 70 and <i>c-myc</i> protein in human breast cancer : An immunohistochemical study	第二外科
医博甲 第89号	やま もと かつ や 山 本 克 弥 (石川県)	Azoxymethane 大腸腫瘍発生に対する Bio-three (<i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Bacillus mesentericus</i> , <i>Clostridium butyricum</i>) 経口投与の抑制効果	第二外科
医博甲 第90号	ふじ かわ まり こ 藤 川 真理子 (富山県)	エイコサペンタエン酸エチルエステルの長期投与によるラット糖尿病腎症の進展防止効果	第一内科
医博甲 第91号	やま ざき かつ や 山 崎 勝 也 (東京都)	Comparison of the conversion rates of α -linolenic acid [18 : 3n-3] and stearidonic acid [18 : 4n-3] to longer polyunsaturated fatty acids in rats	第一内科

平成2年度医学博士（論文博士）

医博乙 第64号	とも だ ふみ ひろ 供 田 文 宏 (石川県)	Hemodynamic and endocrinological effects of a new selective $\alpha 1$ -blocking agent, terazosin, in patients with essential hypertension : Results of long-term treatment	第二内科
医博乙 第65号	よこ やま あき ひと 横 山 彰 仁 (愛媛県)	Production of IL-2 and IFN by Th2 clones	
医薬乙 第66号	まる やま むね はる 丸 山 宗 治 (富山県)	Effect of FK506 treatment on allo-cytolytic T lymphocyte induction in vivo —Differential effects of FK506 on L3T4 ⁺ and Ly2 ⁺ T-cells—	第一内科
医博乙 第67号	ひ ぐち けん 樋 口 晃 (山形県)	アミノヌクレオシドネフローゼにおけるヒト Cu, Zn-スーパーオキシドジスムターゼの効果について	小児科
医博乙 第68号	すず き やす まさ 鈴 木 康 将 (静岡県)	椎茸菌糸体 (<i>Lentinus edobes mycelia</i>) の温水抽出物による azoxymethane 誘発ラット大腸癌発生に対する抑制効果	第二外科
医博乙 第69号	やま ざき ひろ み 山 崎 弘 美 (富山県)	コラゲナーゼ灌流によるラット肝小葉内門脈枝周辺ならびに中心静脈周辺肝実質細胞の選択的分離法	薬 理
医博乙 第70号	やま した なお ひろ 山 下 直 宏 (富山県)	Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid on natural killer cell activity in human peripheral blood lymphocytes	第一内科

医博乙 第71号	ひ けい しゅう いち 檜 垣 修 一 (富 山 県)	<i>Propionibacterium acnes</i> に及ぼす漢方エキス剤，漢方生薬の 影響についての研究	皮 膚 科
医博乙 第72号	かめ やま とし き 亀 山 智 樹 (鹿 児 島 県)	Ventricular-load optimization by unloading therapy in patients with heart failure.	第 一 内 科
医博乙 第73号	にし の はる み 西 野 治 身 (富 山 県)	イタイイタイ病患者におけるアミノ酸代謝異常	保 健 医 学
医博乙 第74号	あそ う しん 麻 生 伸 (富 山 県)	A clinical study of electrocochleography in Meniere's disease	耳 鼻 咽 喉 科

富山医科薬科大学医学会会則

第 1 条 本会を、富山医科薬科大学医学会という。

第 2 条 本会は、富山医科薬科大学における医学研究の振興に寄与することを目的とし、その使命達成に必要な事業を行う。

1. 学術集会の開催
2. 学会誌の刊行
3. その他本会の目的達成に必要な事業

第 3 条 本会は前条の趣旨に賛成するものをもって組織する。

第 4 条 本会は、北陸医学会の会員となるものとする。

第 5 条 本会の事務所を、富山医科薬科大学におく。

第 6 条 本会に次の役員をおく。

- | | | |
|------|-----|-----|
| 1. 会 | 長 | 1 名 |
| 2. 副 | 会 長 | 2 名 |
| 3. 理 | 事 | 若干名 |
| 4. 監 | 事 | 若干名 |
| 5. 評 | 議 員 | 若干名 |

会長は、会務を総理し、会議の議長となる。

副会長は、会長を補佐する。

理事は、庶務・会計・集会・編集の会務を分担する。

監事は、経理を監査する。

評議員は、会長の召集を受け、本会の重要事項を審議する。

第 7 条 役員の任期は 2 年とし、再任を妨げない。

第 8 条 役員は、次の方法によって選出する。

1. 会長、副会長、理事及び監事は、評議員の中から互選する。
2. 評議員は、会員中の教授ならびに教室員代表に委嘱する。
3. 役員の改選は 3 月に行うものとする。ただし、任期中に欠員を生じた場合は、この限りでない。

第 9 条 本会の事業年度は、年度制による。

第 10 条 本会の経費は、会員の会費、寄附金その他の収入をもってあてる。会費は 1 カ年 3,000 円とし、事業年度の当初に納入するものとする。

第 11 条 本会の事業内容ならびに会計については、毎年度の評議員会にこれを報告する。

第 12 条 本会会則の改変には評議員の審議を要し、出席者の過半数の賛成を必要とする。

第 13 条 本会則の実施に必要な細則は、別に定める。

付 則

この会則は、昭和 54 年 4 月 1 日より施行する。

昭和 63 年 12 月 3 日一部改変。

富山医科薬科大学医学会役員

役 員（敬称略）

会 長 片 山 喬 昭和62.11～

副会長 山 本 恵 一 平成 2 . 4 ～

理 事

庶 務 山 本 恵 一 平成 2 . 4 ～

田 澤 賢 次 昭和62. 4 ～

会 計 小 泉 富美朝 昭和62. 4 ～

川真田 聖 一 昭和62. 4 ～

集 会 岡 田 敏 夫 平成 2 . 4 ～

瀬 戸 光 平成元.12～

編 集 川 崎 匡 昭和54. 4 ～

上 村 清 昭和62. 3 ～

飯 田 博 行 昭和63. 4 ～

監 事

本 田 昂 昭和62. 4 ～

久 世 照 五 昭和62. 4 ～

北陸医学会副会長

佐々木 博 昭和63. 8 ～

評議員（50音順）

飯田 博行, 伊藤 祐輔, 泉 陸一,

大谷 修, 大星 光史, 岡田 敏夫,

小野 武年, 鏡森 定信, 加須屋 実,

柿下 正雄, 片山 喬, 上村 清,

川崎 匡, 川真田聖一, 北川 正信,

久世 照五, 窪田 靖夫, 倉知 正佳,

小泉富美朝, 桜井 芳雄, 櫻川 信男,

佐々木 博, 篠山 重威, 白木 公康,

瀬戸 光, 高久 晃, 高畠 紀夫,

高屋 憲一, 武田 龍司, 瀧沢 久夫,

田澤 賢次, 辻 陽雄, 寺沢 捷年,

豊富 誠三, 中西 穎央, 永田 正典,

南部 徳盛, 平賀 紘一, 藤岡 基二,

藤巻 雅夫, 古田 勲, 堀越 勇,

本田 昂, 水越 鉄理, 諸橋 正昭,

山本 恵一, 渡辺 明治

「Toyama Medical Journal」投稿規定

1 投稿資格 原則として富山医科薬科大学医学会会員に限る。

2 投稿の種類 総説、原著、症例報告、短報、および当地方で開催され、編集委員会が適当と認めた学会などの記録および抄録など、原稿表紙に明記する。

3 執筆規定 以下の規定に従う。

A 和文論文

a) 原稿の形式 表紙、和文要旨、本文、文献、英文抄録、表、図の順とし、コピー2部とともに提出する。

b) 用紙と長さ 用紙はB5版横書400字詰原稿用紙を用いる。またはワープロの原稿とする。原著および症例報告の長さは400字詰原稿用紙15枚以内、原則として図表5枚以内。総説の長さは400字詰原稿用紙30枚以内、図表10枚以内。

c) 表紙の記載順序 投稿の種類、和文題名、著者名、所属名、英文題名、ローマ字の著者名(例 Tadashi KAWASAKI)、英文所属名、内容索引用 Key words (英文、5語以内) 20字以内のランニングタイトル、本文総枚数、表、図の各枚数、別刷希望数(50部単位、朱書)とし、編集部への希望事項は別紙に記入添付する。

d) 和文要旨と英文抄録 和文要旨は400字以内とする。英文抄録は200語以内でダブルスペースでタイプする。

e) 本文の形式 原著の項目ははじめに、材料および方法、結果、考察の順とするかこれに準じた形式がのぞましい。各項目の細分は次のようにする。I, II, ……、A, B, ……、1, 2, ……、a, b, ……、(1), (2), ……、図表の説明は原則として英文とする。謝辞またはこれに準じるものは本文末尾に記載する。

f) 書体と用語 現代かなづかいのひらがな、当用漢字を用い、十分に推敲した原稿とする。乱雑な原稿は受け付けない。句読点、括弧は

正確につけ1字分としてあける。本文中の英文単語はタイプで打つか活字体で記す(原則として語頭は文中では小文字、文頭でのみ大文字)。学名にはアンダーラインを付す。術語は日本医学会用語委員会制定の用語を用いる。

g) 度量衡の単位および略号 単位は国際単位(S.I.)を用い、ピリオドをつけない。次の例に準ずる。[長さ] m, cm, mm, μ m, nm, Å。[重さ] kg, g, mg, μ g。[面積] m^2 , cm^2 , mm^2 。[体積] m^3 , cm^3 , mm^3 。[容積] l, ml, μ l。[モル数・濃度等] mol, mmol, μ mol, nmol, pmol, M (mol/liter), Eq, N (normal), %。[時間] d (日), h (時), min (分), s (秒), ms, μ s。[温度] $^{\circ}C$ 。[圧力] mmHg, mbar。[電気] V (volt), A (ampere), Hz (cycles/sec)。[放射線] Ci, cpm, r (röntgen), [その他] g (gravity), LD₅₀, ED₅₀ (median doses)。[光学異性体] d-, l-, dl-。[投与法] iv, ip, im, sc, po。[統計] SD, SEM。

h) 文 献 引用順に本文中の引用箇所右肩に片括弧(例…… Sasa¹⁾)で番号を付し、次の例の記載法で末尾に番号順にまとめる。著者が5名以上の場合は最初の3名を記し、あとは「ほか」(英文では et al.)とする。とくに句読点に注意する。

和文原著文献

1) 久世照五, 八木欲一郎, 伊藤祐輔ほか:
[1-¹⁴C]-酢酸・Na 投与後の呼気 ¹⁴CO₂ 排出と ¹⁴C 体内分布. 麻酔 34: 349-655, 1985.

和文単行本

2) 田沢賢次: ストーマの合併症とその対策—皮膚傷害—. ストーマケア基礎と実際(ストーマリハビリテーション講習会実行委員会 編): 209-225. 金原出版, 東京, 1986.

英文原著文献

- 3) Kamimura K., Takasu T. and Ahmed A.: A survey of mosquitoes in Karachi area, Pakistan. J. Pakistan Med. Ass. 36: 181-188, 1986.

英文単行本

- 4) Nakata T. and Katayama T.: Changes in human adrenal catecholamines with age. In: Urology (Jardan, A. ed.): 404-406. International B'Urologie, Paris, 1986.

引用雑誌の略称は「日本自然科学雑誌総覧」および「INDEX MEDICUS」に準ずる。

- i) **表, 図** 大きさの限度は刷り上がり1頁以内におさまるものとし, 本文とは別にまとめ, Table 1, Fig. 1として, 本文中に挿入すべき場所を明記する。図は白紙または薄青色方眼紙に図中の文字を含み黒で原則としてそのまま凸版原図となるよう清書する。図表およびその説明は原則として英文とする。

B 欧文論文

- a) **原稿の形式** 表紙, 英文抄録, 本文, 文献, 和文要旨, 表, 図の順とし, コピー2部とともに提出する。
- b) **用紙と長さ** A4版タイプ用紙にタイプまたはワープロで打つ。ダブルスペースで1頁25行, 12頁以内。原則として図表5枚以内。
- c) **表紙の記載順序** 欧文題名, 欧文著者名, 欧文所属名, Key words 5語(英文), 40字以内の欧文ランニングタイトル, 本文総枚数, 和文題目, 和文著者名, 和文要旨, 表, 図の

各枚数, 別刷希望数(50部単位, 朱書)とし, 編集部への希望事項は別紙に記入添付する。

- d) **英文抄録と和文要旨** 英文抄録はダブルスペースでタイプし 200語以内。和訳原稿をつける。和文要旨は 400字以内とする。
- e) **本文の形式** 度量衡の単位および略号, 図表は和文原稿 e) g) i) にそれぞれ準拠する。
- f) **文献** 和文原稿 h) の欧文原著文献と欧文単行本に準拠する。
- g) **費用** 校閲料(添削料)を請求することがある。

- 4 **原稿の依頼, 採否, 掲載順序** 編集委員会が決定する。編集委員会は富山医科薬科大学医学会編集幹事, 編集委員と富山医科薬科大学医学会会長で構成する。論文は2名以上の編集委員または編集協力者により査読される。

- 5 **校正** 初校を著者の責任において行う。原則として原文の変更追加は認めない。

- 6 **掲載料, 別刷費用** 本文・図表を含め刷り上がり6頁までは1頁当たり5,000円, 7頁以上10頁までは1頁につき9,000円, 11頁を越えるものは実費を請求する。アート紙, カラー写真などの印刷で, とくに費用を要する印刷を希望する場合には著者が実費を負担する。別刷は50部まで無料, それ以上の別刷費用は送料を含め, 著者負担とする。

- 7 **原稿の送り先** 〒930-01 富山市杉谷2630

富山医科薬科大学附属図書館内
Toyama Medical Journal 編集委員会
昭和63年1月5日制定

編集後記

国内・国外を問わず膨大な数の雑誌が、押しよせる波のように出版されている。そのような現状の中で、本誌を発行することに対していろいろなお考えがあるのは当然であろう。編集に携わるものとしては、多少なりとも意義があると思っている。シンポジウムを例にあげると、記録に残すことによって後で読み返すことができるし、出席できなかった人にも読んで頂くことができる。また、シンポジストの方々には、ご苦勞だったかもしれませんが、ご自分の仕事についてもう一度整理する機会にもなったのではあるまいか。

自然科学の世界では、無から突如として素晴らしいものが生まれることはない。生物に

しても長い進化の歴史を経てきたものである。医学上の大発見にしても、それまでの多くの経験や実験にもとづいてはじめて到達することができたのである。本誌のような小さな営みも、毎年積み重ねることによって、少しずつでも良くなり育っていくことを希望している。皆様の投稿・ご意見など、どしどしお寄せ下さい。

また、ご退官の細菌学・免疫学講座教授小西健一先生、内科学第1講座教授矢野三郎先生には、本会のために長年にわたりご尽力いただき、有難うございました。

(川真田 聖一)

編集委員

川 崎 匡(委員長)

飯 田 博 行	久 世 照 五
上 村 清	高 田 正 信
川真田 聖 一	田 澤 賢 次

富山医科薬科大学医学会誌

第4巻 第1号

発行日 平成 3 年 3 月

編集発行 富山医科薬科大学医学会
富山市杉谷 2 6 3 0 番地
〒930-01

T E L (0764)34-2281(代)

印刷 あけぼの企画株式会社
富山市住吉町 1 丁目 5 - 18
〒930

T E L (0764)24-1755(代)

